

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N° 635

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean LEGROS

Né le 22 mai 1937, à Chatillon (Hauts de Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**Action comparée du pyrazinamide
et du morphazinamide et de leurs associations
dans le traitement de la tuberculose pulmonaire**

Président : M. BROUET, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean LEGROS

Né le 22 mai 1937, à Chatillon (Hauts de Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**Action comparée du pyrazinamide
et du morphazinamide et de leurs associations
dans le traitement de la tuberculose pulmonaire**

Président : M. BROUET, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), BÉNARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRÉ (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HÉLIER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.), LELONG (M.), LÉVY (Mlle J.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLÉRY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIÉDELÈVRE (R.), QUÉNU (J.), RENARD (G.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN : GEORGES BROUET

1^{er} ASSESSEUR : DANIEL BARGETON — 2^e ASSESSEUR : JEAN GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.		MM.
Anatomie	DELMAS (A.)	Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
—	HUARD (P.)	Génétique fondamentale ..	LEJEUNE (J.)
à titre personnel.	CABROL (Ch.)	Histologie et Embryologie.	COIJARD (R.)
—	OLIVIER (G.)	—	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Anatomie et Cytologie path.	DELARUE (J.)	à titre personnel.	RACADOT (J.)
à titre personnel.	NEZELOF (Ch.)	Microbiologie	FASQUELLE (R.)
—	ORCEL (L.)	Bactériologie et Virologie.	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)	à titre personnel.	BARBIER (P.)
—	DESGREZ (P.)	Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
—	POLONOVSKI (J.)	Pathologie expér. et comp.	MERKLEN (F.-P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)	à titre personnel.	LÆPER (J.)
à titre personnel.	CARTIER (P.)	Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	DREYFUS (J.-Cl.)	—	LECHAT (P.)
Biologie médicale		Physiologie	BARGETON (D.)
à titre personnel.	BOURLIÈRE (F.)	—	MALMEJAC (J.)
—	HARTMANN (L.)	—	PARROT (J.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)	à titre personnel.	DEJOURS (P.)
—	DJOURNO (A.)	Physiologie et biolog. appl.	
—	DOGNON (A.)	aux sports	SCHERRER (J.)
à titre personnel.	KELLERSHOHN (L.)		
—	GOUGEROT (L.)		
—	ROUCAYROL (J.-Cl.)		

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)	Pathologie médicale à titre personnel	
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)	—	BROCARD (H.)
Hygiène et Médecine prév.	BOYER (J.)	—	CAROLI (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)	—	FACQUET (J.)
Médecine légale, Droit méd. et déontologie	DEROBERT (L.)	—	LAMBLING (A.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)	—	LAUNAY (Cl.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)	—	PAYET (M.)
—	BRICAIRE (H.)	—	PERRAULT (M.)
—	CORNET (A.)	—	SIGUIER (F.)
—	HOUSSET (E.)	—	WORMS (R.)
—	LAROCHE (Cl.)	—	BOUVIER (J.)
à titre personnel.	AZERAD (E.)	Pathologie respiratoire ...	TURIAF (J.)
—	BOUR (H.)	Pathologie et Thér. géné.	MAURICE (P.)
		Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
		Thérapeutique appliquée ..	MARCHE (J.)

CHAIRES DE CLINIQUES :

MM.

Cliniques :

— cardiolog. (Boucicaud) ..	LENÈGRE (J.)
— cardiolog. (Broussais) ..	SOULIÉ (P.)
— dermatol. (Saint-Louis).	DUPERRAT (F.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) ..	DEGOS (R.)
— endocrinolog. (Pitié) ..	DECOURT (J.)
— malad. infect. (Claude-Bernard) ..	MOLLARET (P.)
à titre personnel ..	BASTIN (R.)
— malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne).	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie) ..	PICHOT (P.)
— malad. du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
— neurolog. (Salpêtrière) ..	GARCIN (R.)
à titre personnel ..	LHERMITTE (F.)
— neuro-psychiatrie infant. (Salpêtrière) ..	MICHAUX (L.)
— maladies du sang (Broussais) ..	BERNARD (J.)
à titre person. (hématol.)	ANDRÉ (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
— médicales : <i>Bicêtre</i> : DEPARIS (M.) - <i>Broussais</i> : MILLIEZ (P.) - <i>Cochin</i> : PÉQUIGNOT (H.) - <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIETY (M.) - <i>Pitié</i> : DREYFUS (G.) - <i>Saint-Antoine</i> : BOUDIN (G.); CONTE (M.); KOURILSKY (R.).	
— médicale propédeutique (Broussais) ..	JUSTIN-BESANÇON (L.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
— Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiol. méd. (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— (Pitié) ..	RAMBERT (P.)
— (Rothschild).	WOLFROMM (R.)

Cliniques :

— d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel ..	GIBERTON (A.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale ...	LAURENCE (G.)
— ...	KUSS (R.)
— ...	N...

CHAIRES DE CLINIQUES :

Cliniques :

— carcinolog. (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
— carcinologique chirurg. (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel ..	BRÉHANT (J.)
— chirurgicales : <i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.); BAUMANN (J.) - <i>Cochin</i> : LÉGER (L.) - <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.) - <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) - <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.) - <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
— thérap. chirur. (Vaugirard)	ROUX (M.)

MM.

Cliniques :

— médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
— néphrologique (Necker).	HAMBURGER (J.)
à titre personnel ..	RICHET (G.)
—	CROSNIER (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
— médicale infantile et de pédiat. sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
— pédiatrie (Trousseau) ..	BRISAUD (H.)
à titre personnel ..	LESOBRE (R.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la 1 ^{re} enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel ..	POLONOVSKI (Cl.)

Cliniques :

— pneumo-ptisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel ..	KREIS (B.)
—	MEYER (A.)
— rééducation motrice ...	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDoux-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel ..	FISCHGOLD (H.)
—	TUBIANA (M.)
—	CHERIGIE (E.)

Cliniques :

— rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
— rhumatol. (Lariboisière).	SÈZE (S. de)
— toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

Path. chirur. à titre person.	RAMADIER (J.)
Physiologie et path. obstét.	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	MONSAINGEON (A.)

Séméiologie et Clinique chirurg. (Broussais)	POILLEUX (F.)
Séméiologie et Clinique chirurg. (Saint-Louis) ..	DEBEYRE (J.)

Cliniques :

— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) ...	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch)	PADOVANI (P.)

MM.

MM.

— chirurg. orthopéd. et
traumatol. (Beaujon) .. CAUCHOIX (J.)
— traumat. et orthopédique
(R. Poincaré) JUDET (R.)
— chirur. infant. et orthop.
(Enfants-Malades) FÈVRE (M.)
à titre personnel. CHIGOT (P.-L.)
— chirurgie cardio-vascul.
(Broussais) DUBOST (Ch.)
— chir. thorac. (Laennec). MATHEY (J.)
à titre personnel. GAUDART
D'ALLAINES (Cl. de)
— chir. et gynéc. (Broca). HUGUIER (J.)

— obstétric. (Baudelocque). LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine). MERGER (R.)
— obstétricale et gynécol.
(Port-Royal) VARANGOT (J.)
— neuro-chirurgie (Pitié). DAVID (M.)
à titre personnel. LEBEAU (J.)
— ophtalmolog. (Cochin). BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu). OFFRET (G.)
— oto-rhino-laryngologique
(Lariboisière) AUBRY (M.)
— stomatol. (Salpêtrière) . CERNEA (P.)
— urologique (Cochin) .. ABOLKER (P.)
— — (Necker) .. COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique ... GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie CHRISTOL (D.)
Bactériologie LE MINOR (L.)
Biochimie médicale: CARTIER (P.); GONNARD (P.);
NORDMANN (J.).
Chirurgie CERBONNET (G.)
Hématologie: BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.).
Hygiène: BLANCHER (G.); CORRE-HURST (Mme L.).
Médecine légale: CECCAL (P.); HADENGUE (A.);
FOURNIER (E.).

Médecine générale AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie TARDIEU (G.)
Pédiatrie ROSSIER (A.)
Physique médicale: COURSAGET (J.); GREMY (F.);
PELLERIN (P.).
Physiologie: DURAND (J.); GIRARD (Fr.); HUGELIN
(A.).
Stomatologie CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie SCHMITT (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Pathologie chirurgicale M. RUDLER (J.) *pr. s. ch.*

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie MORICARD (R.)

Statistique médicale et épi- SCHWARTZ (D.)
démilogie
Néphrologie MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté: M. LENA (J.).
Conseiller administratif: Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conser-
vateur du Musée d'Histoire de la Médecine:
M. le Docteur HAHN (A.).

Conservateurs: Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE
(P.); LAURENT (H.); LE NOIR (G.).
Bibliothécaires: Mme CONTET (J.); Mlles DUROZOY
(M.-F.); ROBERGE (D.); LE QUANG LINH (G.);
REUGE (M.).

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
tions qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

Je dédie cette thèse :

A MES PARENTS

*Qui par leur générosité et leurs sacrifices
ont permis de réaliser un espoir.*

*Ma reconnaissance n'a d'égal que mon
amour filial. Puis-je être digne de leur
exemple ?*

A MA FEMME

A MES ENFANTS

*Qu'ils soient assurés de ma profonde
affection et de mon amour filial constant.*

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES BROUET

Professeur de la Chaire de Clinique Pneumo-Phtisiologique
à la Faculté de Médecine de Paris

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Qu'il veuille bien accepter l'hommage de
notre sincère gratitude et notre profond
respect.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-PIERRE LEMERCIER

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Rouen

Médecin Chef de Service de Pneumo-Phtisiologie

*Les responsabilités qu'il a bien voulu nous
confier, les conseils éclairés qu'il a bien
voulu nous prodiguer ont permis ce travail.*

*Que cette thèse soit le témoignage de
notre reconnaissance et de notre respectueux
dévouement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN DESSEAUVE

Ancien Chef de Clinique
à la Faculté de Médecine de Rouen

*Sa personnalité, son esprit d'observation,
ses connaissances furent toujours un précieux
exemple. Son aide fut toujours constante
pour la réalisation de ce modeste travail.*

Qu'il soit assuré de notre fidèle sympathie.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR ANNIE LANGLOIS

Assistant Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Rouen

*Que son dynamisme pondéré et sa rigueur
scientifique restent pour moi un modèle.*

*Qu'elle trouve ici l'expression de nos sen-
timents respectueusement dévoués.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLOU

Médecin-Chef du Sanatorium du Grand-Lucé

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARION

Médecin-Chef du Sanatorium de La Musse

A MONSIEUR LE DOCTEUR TISCA

Médecin-Chef du Sanatorium du Rouvray

*Qui par leur accueil, les dossiers fournis
ont contribué à la réalisation de cette thèse.*

*Qu'ils trouvent ici l'expression de mes
sincères remerciements.*

AUX LABORATOIRES BEYTOUT

PLUS PARTICULIÈREMENT AU DOCTEUR MARION

*Dont l'aide, notamment bibliographique,
fut un précieux concours.*

*Qu'ils trouvent ici l'expression de ma sin-
cère gratitude.*

A TOUS NOS AMIS

ET PLUS PARTICULIÈREMENT

A MONSIEUR ANDRÉ KAUFMANN

A MONSIEUR LE DOCTEUR DIDIER RABINEAU

Assistant de Biologie à la Faculté de Médecine de Paris

*Dont l'amitié au cours de nos études fut
parfois un précieux réconfort.*

Le choix du sujet remonte au début de l'année 1966. A cette époque, dans le service de pneumophtisiologie du centre hospitalier de Rouen, le pyrazinamide est prescrit selon certaines indications :

- chez le tuberculeux en rechute ou déjà traité ;
- en attendant le résultat de l'antibiogramme.

L'association avec le pyrazinamide évite l'emploi des drogues déjà utilisées. C'est dire que l'on s'adressait aux drogues dites de relais, tout en s'évertuant à conserver un médicament dit majeur.

Au bout de soixante à quatre-vingt-dix jours, selon les données de l'antibiogramme, l'association pouvait être modifiée, mais le bilan des trois mois étant nettement positif, l'association de départ était reconduite. A ce moment, le malade partait en établissement de cure ou se traitait à domicile tout en se faisant suivre par nos consultations.

Le recul, pour juger l'effet thérapeutique, est en moyenne de trois mois et le titre premier de ce sujet aurait pu être : « Le pyrazinamide au cours des trois premiers mois de traitement dans la tuberculose pulmonaire déjà traitée. »

Dans un deuxième temps, voulant connaître les effets du médicament sur une période plus longue, je fus amené à pratiquer le tour des établissements où furent adressés les malades.

C'est ainsi que successivement :

- le Docteur TISCA, médecin-chef du sanatorium du Rouvray ;
- le Docteur MARION, médecin-chef du sanatorium de La Musse ;
- le Docteur GUILLOU, médecin-chef du sanatorium du Grand-Lucé,

eurent l'amabilité de communiquer les dossiers de nos malades et aussi les dossiers de leurs propres malades.

Le champ de travail se trouva élargi :

- des 50 cas initiaux, nous atteignons 350 ;
- emploi du pyrazinamide mais aussi de la morphazinamide dont le dénominateur commun reste le pyrazinamide ;
- tuberculose primitive et non plus chronique ;
- doses thérapeutiques variant de 1,50 g/j à 3 g/j.

Il s'agit de l'étude du pyrazinamide, mais aussi de l'étude comparée du pyrazinamide et de la morphazinamide au cours de la tuberculose pulmonaire.

C'est pourquoi :

a) Après avoir repris l'historique des produits, l'étude pharmacologique et expérimentale *in vitro* et *in vivo*, les travaux antérieurs chez l'homme clinique, bactériologique, radiologique et fixant la toxicité ; après avoir rapporté nos observations.

b) Nous discuterons particulièrement à propos de l'efficacité des produits, clinique, radiologique et bactériologique, des effets toxiques, certains problèmes particuliers :

- éventuelle différence entre pyrazinamide et morphazinamide ;
 - les doses d'efficacité maxima compte tenu des phénomènes toxiques ;
 - l'activité du pyrazinamide et de ses associations ;
 - la toxicité des produits.
-

HISTORIQUE

Quelques dates permettent d'expliquer comment le pyrazinamide, dont la découverte chimique fut contemporaine de celle de l'isoniazide, ne trouve son utilisation clinique en France que huit ans plus tard.

MEYER et NOLLY découvrent, en 1912, l'isoniazide et ne s'en servent que pour expérimenter les carences vitaminiques chez l'animal.

En 1945, CHORINE et MAC KENZIE, indépendamment l'un de l'autre, démontrent l'activité antituberculeuse de la nicotinamide. Il faut attendre sept ans, où de nombreux dérivés de l'acide nicotinique furent étudiés, pour qu'en 1952 les premiers essais cliniques :

- du pyrazinamide en premier ;
- puis de l'isoniazide en second ;

Le pyrazinamide est synthétisé par KUSHNER [63] dans les Laboratoires Lederle. Le morphazinamide est synthétisé par les Laboratoires Bracco.

En 1952, MALONE [69, 70] prolonge la vie des souris tuberculisées par le pyrazinamide. DESSAU, YEAGER [40] confirment cette action chez le cobaye. YEAGER, MUNROE, DESSAU [104] publient le premier essai clinique sur 43 malades où le pyrazinamide est employé seul :

- améliorations suivies de rechutes six semaines après ;
- premiers effets secondaires : réactions fébriles, arthralgies, deux cas d'ictères sont observés.

Ils mesurent le degré de résistance du bacille à l'aide de la densité des cultures en milieu de Dubos par turbidimétrie.

Peu de temps après cette expérimentation, surviennent les premiers essais cliniques de l'isoniazide et son grand succès fit perdre de vue les propriétés de ses proches parents.

En 1953, THARSHIS et WEED [102] firent part de leurs échec de la détermination de la sensibilité du bacille au pyrazinamide sur divers milieux de culture solides.

En 1954 :

- MAC CUNE et TOMPSETT [72] montrent sur la souris infectée la puissance remarquable du couple pyrazinamide-isoniazide. Ils parlèrent d'éradication de l'infection, phénomène jamais vu, mais ils constatèrent la reprise de celle-ci après cessation du traitement.
- MAC DERMOTT [74] publie les résultats excellents du couple pyrazinamide-isoniazide chez l'homme, mais attire l'attention de la toxicité de cette association pour le foie : 4 ictères dont 1 décès sur 81 cas à la dose de 50 mg/kg de pyrazinamide.
- MAC DERMOTT et TOMPSETT [74] font varier le pH du milieu de culture et constatent que l'inhibition du bacille est optimale au pH 5 ou 5,5. Il semble que le pyrazinamide puisse avoir une grande activité sur le bacille logé dans le caséum dont le pH est acide.
- MUSCHENHEIN et MAC DERMOTT [75] traitent 61 malades par l'association pyrazinamide-isoniazide, mais en réduisant les doses de pyrazinamide (20-30 mg/kg). Les résultats bactériologiques sont inférieurs et la toxicité identique.
- ST. T. ALLISON [4], à la suite d'une expérience identique, rapporte des résultats opposés.
- SOLOTOROSKY et IRONSON [100] démontrent que le pyrazinamide retarde l'apparition de la résistance à l'isoniazide.
- Pour PERRY et MORSE [86], les souches résistantes à l'isoniazide ne sont pas toutes sensibles au pyrazinamide.
- DEGLI ESPOSTI [38, 39] constate que certaines souches isoniazide-résistantes sont plus sensibles *in vitro* que certaines souches isoniazide sensibles. Ces expériences tendent à démontrer que le pyrazinamide à petites doses accroît *in vitro* l'activité de l'isoniazide, même vis-à-vis des souches isoniazide résistantes. Il montra l'apparition de la résistance du bacille au pyrazinamide chez le méningitique à partir de la septième semaine en moyenne.

De nombreux travaux étudièrent la tolérance. MAC DERMOTT [73], sur 600 cas, constate 30 ictères dont 5 décès. L'Association Nationale Américaine de Tuberculose, sur 1.039 cas traités, donne 33 ictères, soit 3 %.

Nous donnons à titre indicatif l'ordre chronologique des différentes drogues antituberculeuses et leurs auteurs :

- 1941-1943 : streptomycine (WASKMANN)
- 1944-1945 : P.A.S. (LEHMANN)
- 1949 : viomycine (fait son apparition en 1951)
- 1952 : pyrazinamide KUSHNER
isoniazide BERNSTEIN et STOOCKEN
- 1955 : cyclosérine HARNED et KROPP
- 1956 : éthionamide LIEBERMANN et RIST

Depuis 1966, soit douze ans après l'éthionamide, de nouvelles drogues font leur apparition : l'éthambutol, la rifampycine, qui par leur intérêt déplace celui de cette thèse, mais ne rendent pas encore inutile leurs prédécesseurs.

Chapitre 2

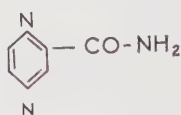
LES PRODUITS PHARMACEUTIQUES

I. — COMPOSITION CHIMIQUE

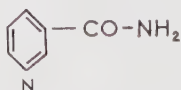
1) LE PYRAZINAMIDE :

Il s'agit de l'amide de l'acide pyrazinoïque étudiée par KUSHNER [63], en 1952.

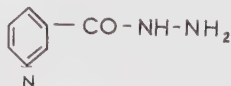
Sa formule est :



Le chef de file de cette drogue est l'amide nicotinique, de formule :



Nous comparons ces deux produits à l'isoniazide :

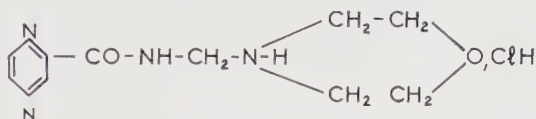


C'est une poudre cristalline blanche ne présentant pratiquement aucune odeur, soluble dans l'eau tiède et l'alcool, et à moindre degré dans l'acétone, le chloroforme et l'éther. Son point de fusion est de 188°C. Elle est détruite par la lumière, l'humidité et la chaleur [63].

2) LE MORPHAZINAMIDE :

Il s'agit d'un dérivé basique du pyrazinamide ou morpholino-méthyl-pyrazinamide. Son chlorhydrate est commercialisé sous forme de piazzoline.

Sa formule est :



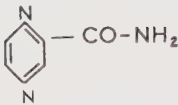
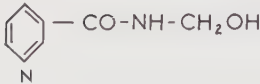
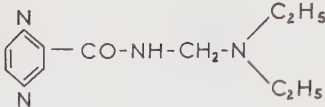
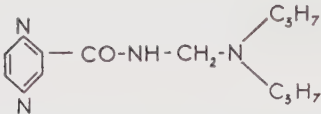
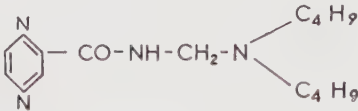
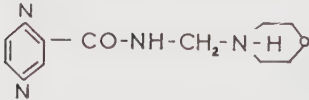
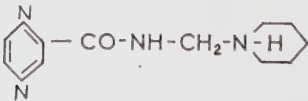
Ce sont des cristaux blancs, de poids moléculaire 222, fusion à 118,5°C. Ils sont solubles dans l'eau et le chloroforme : 46 g/100 (FELDER, PITRE, TIEPOLO [46]).

Les différents spectres ultra-violets pour des solutions de la base dans l'éthanol et du pyrazinamide sont peu différents : on ne peut donc les isoler dans un mélange.

L'hydrolyse du morphazininamide en solution aqueuse dépend de la température et du pH de la solution. Il existe un équilibre entre produit de base, le pyrazinamide, et les produits de scission : formaldéhyde et morpholine.

L'activité de la solution aqueuse ne dure que quelques heures, les molécules seraient absorbées sans changement dans l'organisme d'après la séquence chronologique de l'hydrolyse à 39°C et pH 7,3 constant.

D'après BONATI et BERTONI [12], nous donnons les composés chimiques et leurs principales caractéristiques du pyrazinamide au morphazininamide :

Formule	Poids moléculaire	Sol. H ₂ O 25 %	DL 50 mg/kg
PZA	123,13	1,5 %	2.750
			
B 3410	153,15	5,5 %	
			
B 2280	208,26	100 %	1.090
			
B 2290	236,31	5 %	1.150
			
B 4070	264,38	5 %	500
			
B 2300	220,27	7 %	1.150
			
B 2310	224,4	65 %	3.550
			

De ce dernier dérivé, le chlorhydrate forme le morphazinamide

II. — ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES

1) PRODUITS DE DÉGRADATION :

FELDER [45, 46], puis BONATI et BERTONI [14] étudient les produits de dégradation et d'élimination urinaire chez l'animal (rat). Pour une dose de 300 mg/kg par voie orale, il existe une élimination urinaire des produits sous deux formes, libres actifs et inactivés.

Pyrazinamide :

1) Totale :	N	%
0-8 h	12	11,7 ± 1,75
8-24 h	12	8,7 ± 1,41
0-24 h	12	19,9 ± 2,06
2) Ac. libre :		
0-8 h	11	11,6 ± 1,62
8-24 h	11	6,8 ± 1,27
0-24 h	11	17,8 ± 1,23

Morphazinamide :

1) Totale :		
0-8 h	10	3,6 ± 0,84
8-24 h	10	11,9 ± 4,01
0-24 h	10	15,5 ± 3,94
2) Ac. libre :		
0-8 h	12	3,2 ± 0,61
8-24 h	12	6,5 ± 1,74
0-24 h	12	9,7 ± 0,78

L'élimination urinaire chez le rat est beaucoup moins importante et plus lente, et étagée dans la journée avec le morphazinamide qu'avec le pyrazinamide.

2) LES PRODUITS D'ÉLIMINATION :

— Le pyrazinamide est dégradé dans l'organisme en un produit inactif éliminé par le rein : l'acide pyrazine-carboxylique. Cette dégradation n'est pas totale, car on retrouve dans les urines une forte proportion de pyrazinamide actif sous forme libre.

— Le morphazinamide est lui aussi dégradé et on retrouve :

- du morphazinamide actif libre ;
- du pyrazinamide ;
- de l'acide pyrazine-carboxylique.

L'étude de l'hydrolyse aqueuse du morphazinamide par FELDER [44, 46], à l'aide de la chromatographie sur papier, met en évidence :

- de l'oxy-méthyl-pyrazinamide ;
- de la morpholine ;
- du pyrazinamide.

Ceci impliquerait la libération d'aldéhyde formique qui est discutée par certains.

— La comparaison des deux métabolismes :

BONATI et BERTONI [12] ont montré, chez le rat, après administration de deux prises équivalentes, l'un des produits de métabolisme, l'acide pyrazine-carboxylique inactif, est présent en plus grandes proportions dans les urines pour l'animal ayant reçu du pyrazinamide que celui qui a reçu du morphazinamide. La conclusion est donc que le morphazinamide est moins inactif que le pyrazinamide, et BONATI conclut à la supériorité du morphazinamide.

Une remarque s'impose : *1 gramme de morphazinamide correspond à 0,56 g de pyrazinamide.*

L'expérience de BONATI n'est pas en faveur d'une meilleure activité du morphazinamide car, à posologie égale, à élimination globale identique, il est normal que le produit inactif, l'acide pyrazine carboxylique, soit en plus grande proportion pour la forme la plus concentrée.

Chez l'homme, GIALDRONI, C. GRASSI [5] et GRASSI [55] ont montré que les métabolismes des produits sont différents de celui de l'animal.

Etude des taux sériques chez l'homme pour une même dose :

	Pyrazinamide (mcg/ml)	Morphazinamide (mcg/ml)
1 h après	22	13
24 h après	1,7	1,0

L'administration quotidienne de 2 g de pyrazinamide en deux prises permet d'obtenir une concentration sérique moyenne supérieure à 30 μ g/l ; les mêmes concentrations avec le morphazinamide sont inférieures même si les sujets reçoivent une dose supérieure : 3 g en trois prises. Au total, les concentrations sériques avec le pyrazinamide sont plus élevées et se maintiennent à un niveau plus élevé qu'avec le morphazinamide :

3 g de morphazinamide = 2 g de pyrazinamide

Pour BONICKE [15], GIALDRONI, GRASSI et GRASSI [55], ZIERSKI [107, 108], le morphazinamide ne serait pas actif par lui-même, son pouvoir antituberculeux serait lié à sa capacité de libérer dans l'organisme des substances actives dont le pyrazinamide.

3) TOXICITÉ AIGUE :

BONATI et BERTONI [12] en Italie, et JEQUIER [60] en France, ont déterminé les doses léthales 50 des produits administrés par différentes voies à la souris :

— Voie intra-péritonéale	2,75 g/kg
— Voie orale	4,35 g/kg
— Voie intra-veineuse	1,06 g/kg

Les doses moyennes employées chez l'homme sont de 2-3 g/j, soit 50 mg/kg.

4) TOXICITÉ CHRONIQUE :

JEQUIER [60], en expertise pharmacologique, administre à des jeunes rats en croissance 1 g/kg cinq jours par semaine pendant six semaines :

- aucune mortalité n'est enregistrée ;
- l'accroissement pondéral cesse après la troisième semaine ;
- la formule sanguine est peu modifiée.

A trois groupes de rat Wistar, les doses quotidiennes mêlées à la nourriture sont de 165, 216, 426 mg/kg ;

- aucune mortalité ;
- accroissement pondéral plus faible avec les animaux traités par rapport aux animaux témoins ;
- ni l'hématologie ni la glycémie ne sont influencées ; les testicules ne montrent pas d'anomalies.

Il semble que l'on puisse exclure les phénomènes d'accumulation.

5) DOSAGE DU PYRAZINAMIDE :

CACCIA [21] dose le pyrazinamide par une méthode spectrophotométrique dans le sang et l'urine. Le pyrazinamide, en présence de nitro-cyanure ferrique de sodium en milieu alcalin, prend une couleur rouge orangé dont l'intensité est proportionnelle à la concentration de pyrazinamide. La mesure se fait à 500 Htz de longueur d'onde. La couleur se développe instantanément et reste stable plusieurs heures.

Dans le sang, le maximum de concentration est obtenu au bout de deux heures ; la dose ingérée étant de 1 g, la concentration maximum est de 45 gammas/ml. Une dose de 1 g répétée à huit heures d'intervalle permet, au bout de quinze heures après la dernière prise, une concentration sanguine de 10 gammas/ml.

Dans les urines, le pyrazinamide est absorbé par le charbon minéral actif, ainsi que la cyclosérine d'ailleurs. Pour une dose d'administration de 1 g, l'élimination urinaire est la suivante :

— 1 ^{re} heure	65,3 mg
— 2 ^e heure	65 mg
— 3 ^e heure	36,5 mg
— 4 ^e heure	52 mg

soit une élimination de 219 mg en quatre heures.

6) ELIMINATION DES ACIDES ALPHA-CÉTONIQUES :

KRULIK et KOHOUT [61] étudient l'élimination des acides alpha-cétoniques après administration de pyrazinamide, d'éthionamide et d'isoniazide.

Ces auteurs ont remarqué une augmentation de l'élimination de l'acide pyruvique et des acides alpha-cétoniques de 155 % chez le sujet ayant absorbé une dose de 500 mg d'isoniazide. Ils remarquent aussi une augmentation de l'acide pyruvique et de l'acide alpha-céto-glutarique des broyats de foie sous isoniazide.

Pour le pyrazinamide, après une dose de 500 mg, l'élimination des acides pyruvique et alpha-céto-glutarique reste inchangée : 19,2, 20 mg pour le premier, et 25,2, 23,1 mg pour l'autre. Avec l'éthionamide, il en est de même.

Seul l'isoniazide détermine une modification de l'élimination de ces acides ; la chromatographie sur papier le confirme. Cette augmentation serait due au groupement hydrazinique de l'isoniazide. Le rapport direct entre l'élimination de l'isoniazide libre et l'élimination des acides cétoniques en serait la preuve.

L'éthionamide et le pyrazinamide sont proches parents de l'isoniazide, mais ne contiennent pas le groupement hydrazinique ; c'est son thio-amide qui n'influence pas l'élimination des acides alpha-cétoniques.

III. — EXPERIMENTATION « IN VITRO »

Pour BONICKE [15], le fait que le morphazinamide libère de l'aldéhyde formique interdit toute étude de la résistance des germes en méthodes usuelles. Comme le morphazinamide libère du pyrazinamide, la difficulté pourrait être tournée en éprouvant la résistance du germe vis-à-vis du pyrazinamide.

Cependant le problème reste compliqué.

RIST [92] met au point une méthode de mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux au morphazinamide et au pyrazinamide :

— La mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux au pyrazinamide est rendue fort délicate par le fait que le pyrazinamide est actif *in vitro* qu'en milieu acide pH 5, en milieu de Loewenstein-Jensen. Si le milieu est moins acide, les bacilles sensibles au pyrazinamide poussent malgré la présence des plus hautes concentrations de pyrazinamide et paraissent résistants. Si le milieu est légèrement trop acide, les bacilles ne poussent même pas sur le milieu témoin, acide même sans pyrazinamide. Même si le milieu est exactement ajusté à pH 5, un grand nombre de souches y poussent 5 à 100 fois plus pauvrement que sur milieu de Loewenstein-Jensen normal. Certaines souches n'y poussent pas du tout.

Les lots de milieu acide au pyrazinamide peuvent varier assez notablement d'un lot à l'autre. Avec certains lots, les bacilles cultivent très bien dans les tubes témoins et une proportion relativement élevée de colonies apparaissent dans les tubes avec le pyrazinamide. Dans d'autres lots, les bacilles poussent pauvrement dans le tube témoin et la proportion des colonies dans les tubes résistants est extrêmement faible. Chaque lot doit être éprouvé avec la souche H 37 Rv, de sensibilité moyenne au pyrazinamide, afin de savoir quelle proportion de colonies doit être considérée comme caractérisant une souche normale sur le lot de milieu utilisé.

La mesure de la sensibilité au morphazinamide rencontre les mêmes difficultés, auxquelles s'ajoute une autre : le morphazinamide, en libérant le pyrazinamide actif, libère aussi du formol, dont l'action *in vitro* se fait sentir même vis-à-vis des bacilles résistants au pyrazinamide. Cette action du formol se manifeste d'autant plus que la concentration de morphazinamide est plus élevée. A partir de 100 gammas par ml, le milieu à l'œuf ne neutralise plus totalement le formol. Pour déceler la résistance au pyrazinamide, on emploie des concentrations de pyrazinamide de 100 à 400 gammas/ml parce que les bacilles résistants en clinique poussent en présence de ces concentrations. Mais de pareilles concentrations de morphazinamide libèrent trop de formol et il arrive souvent que des bacilles manifestement résistants en clinique au pyrazinamide ou au morphazinamide ne cultivent pas en présence de 100 gammas/ml de morphazinamide, alors qu'ils poussent bien en présence de 100 gammas ou de 400 gammas de pyrazinamide simple. Si l'on veut mettre en évidence la résistance au pyrazinamide ou au morphazinamide (ces deux résistances sont toujours liées) sur des milieux contenant du morphazinamide, il faut se contenter de concentrations relativement faibles de morphazinamide, de l'ordre de 25 à 50 gammas par ml. Or, en présence de ces concentrations faibles de morphazinamide, la différence est légère entre

la proportion de colonies « permises » à une souche de sensibilité normale et la proportion caractéristique d'une souche résistante. Au contraire, cette différence est grande et plus facile à affirmer en présence de 100 à 400 gammas/ml de pyrazinamide.

Dans l'exemple reproduit ci-dessous, la souche Bo... manifeste sa résistance en présence de 50 gammas/ml de morphazinamide par une augmentation de 10 à 40 du pourcentage des colonies, alors qu'en présence de 100 gammas/ml de pyrazinamide la résistance se manifeste par une augmentation de 3 à 80 du pourcentage des colonies.

Autrement dit, la résistance d'une souche au pyrazinamide ou au morphazinamide se manifeste *in vitro* de façon beaucoup plus spectaculaire en présence de pyrazinamide que de morphazinamide.

Tableau I : Pourcentage de colonies, par rapport au tube témoin, en cas de souche sensible ou résistante

Concentrations gammas/ml	0 témoin	25	50	100	200	400
Souches normales						
PZA	100	0,1-25	0,1-10	0,01-3	0,01-2	0,01-1
MPZA	100	0,1-25	0,1-10	0,01-1	0,01-0,1	0,001
Souches de malades traités par la morphazinamide et restés bacillifères						
Bo....						
PZA	100	100	80	80	50	10
MPZA	100	40	40	0,01	0,01	0,01
Sb..						
PZA	100	100	100	100	100	10
MPZA	100	100	100	4	0,5	0,01

Comme la résistance au morphazinamide va toujours de pair avec la résistance au pyrazinamide, il est plus difficile dans la pratique courante d'éprouver les souches bacillaires vis-à-vis du morphazinamide que vis-à-vis du pyrazinamide.

Pour des recherches scientifiques, il peut néanmoins être utile d'éprouver les bacilles parallèlement vis-à-vis du pyrazinamide et du morphazinamide. Dans ce cas, on considérera comme indicateurs de résistance les pourcentages critiques suivants de colonies en présence des différentes concentrations de chaque drogue. La présence d'un pourcentage critique en présence d'une seule des concentrations éprouvées suffit à affirmer la résistance.

Tableau II : Critères de résistance. Pourcentages de colonies par rapport au tube témoin

Gammas/ml	PZA %	MPZA %
25	100	50
50	50	30
100	10	10
200	10	10
400	5	5

Les pourcentages critiques en présence de 100, 200, 400 gammas/ml de pyrazinamide sont très souvent dépassés, alors que les pourcentages critiques de 100, 200, 400 gammas/ml de morphazinamide sont rarement atteints, que le malade ait été traité par le pyrazinamide ou le morphazinamide. En cas de titrage vis-à-vis du pyrazinamide seulement, il suffit de préparer des milieux contenant 25, 100, 400 gammas/ml. Lorsque l'on veut éprouver le pyrazinamide et le morphazinamide parallèlement, on prépare des milieux contenant 25, 50, 100, 200 gammas/ml. Nous ne donnons pas la technique de préparations des milieux de cultures.

Il existe de nombreuses différences qualitatives et quantitatives entre pyrazinamide et morphazinamide :

FREEKSEN, BONICKE, ROSENFELD [51] : le morphazinamide est actif sur les bacilles bovins, sur la souche BCG 14 à concentrations de 125 gammas-/ml. Le pyrazinamide ne l'est pas. Dans cette même action, le pH prend aussi sa valeur, le maximum d'activité est au pH 6,8.

LUCCHESI, FANTOLI, ZUBIANI [67] montrent que le pH optimum d'action pour les deux produits est de 5,5. Mais le morphazinamide agit à des concentrations inférieures.

BONATI, BERTONI [12, 13, 14] déterminent les concentrations minimales inhibantes sur la souche H 37 Rv de bacilles humains en milieu de Dubos, elles sont de 100 à 200 μ g/ml. Le morphazinamide est alors 10 à 20 fois plus actif que le pyrazinamide.

BERTONI, BREGGA [9] font une étude comparative sur la multiplication intra-cellulaire de bacille dans les monocytes infectés par la souche H 37 Rv : le pyrazinamide est plus actif sur les monocytes infectés que sur les cultures. Si on tient compte des différences de poids moléculaires de concentrations molaires, l'activité du morphazinamide serait plus nette que celle du pyrazinamide.

DADDI [36, 37] et ses collaborateurs trouvent que la sensibilité moyenne du bacille tuberculeux au pyrazinamide est atteinte avec des concentrations de 100 à 500 gammas/ml. Les études avec des souches de bacille résistant aux autres antibiotiques courants montrent que le pyrazinamide conserve son activité vis-à-vis des bacilles résistants à la streptomycine et à l'isoniazide.

PERRY [86] et ses collaborateurs énoncent que les bacilles résistants à l'isoniazide sont plus sensibles au pyrazinamide.

MAC DERMOTT [74] constate une activité 20 à 25 fois plus importante du pyrazinamide à pH 5,5 qu'à pH neutre. Ceci permet d'expliquer les excellents résultats cliniques obtenus avec le pyrazinamide, car les zones inflammatoires et nécrotiques possèdent un pH de 6 ou même inférieur. Ce même pH serait retrouvé au sein des monocytes infectés.

MAC KANESS [77] étudie le degré d'inhibition du développement du bacille intra-cellulaire dans un liquide contenant des monocytes sous pyrazinamide. Le minimum de concentrations inhibantes sont de 6, 12, 25, 50 mcg/ml. A des concentrations plus élevées, aux alentours de 50 mcg/ml, des signes de destruction du bacille sont observés. Il est aussi établi que le temps maximum de survie du bacille intra-cellulaire sur des cultures de monocytes en agar ne dépasse pas soixante-douze heures avec une concentration minimale inhibitrice de pyrazinamide. Pour tous ces tests, le pH du milieu de cultures est à 7, mais le protoplasme du monocyte infecté peut être égal à 4,7, donc une action du pH intra-cellulaire peut favoriser le pouvoir du pyrazinamide.

PESCETTI [87], à l'aide d'observations au microscope électronique, recherche les altérations morphologiques du bacille selon le temps et la concentration du pyrazinamide avec le bacille. Les résultats montrent que les premières atteintes de destruction ou de désintégration du bacille ont été trouvées après douze jours de contact avec des concentrations de 100 à 250 mcg/ml et de six à sept jours avec 500 à 1.000 mcg/ml. A la dose de 100 mcg/ml, 20 % des bacilles sont détruits, 50 % à 250 mcg/ml, 80 % à 500 mcg/ml, et la destruction totale avec 700 à 1.000 mcg/ml. Ces modifications et destruction sont aussi observées avec des bacilles résistants à la streptomycine et à l'isoniazide.

Nous donnons, selon BERTONI et BONATI [12, 13], les différentes concentrations minimales inhibantes pour différentes souches de bacille avec les différents produits allant du pyrazinamide au morphazinamide.

Tableau III

	305 ISM		H 37 Rv		Novati	
	Max	Min	Max	Min	Max	Min
FZA	1000	2000	500	1000	2000	4000
B3410			1500	2000		
B2280	125	250	100	200	150	200
B2290	250	500	200	500	125	200
B4070	100	200	100	200		
B2300	250	500	250	500		125
MPZA	150	200	150	200	100	150

Enfin, signalons que le pyrazinamide et le morphazinamide possèdent une action inhibitrice sur la croissance des autres germes, notamment sur :

- le staphylocoque *aureus* Oxford ;
- les *Escherichia coli* ;
- les *Pseudomonas*.

Nous fournissons les doses minimum et maximum permettant l'inhibition du développement de ces germes, selon BONATI et BERTONI [14].

Tableau IV

	Staph.aureus Oxf		E.coli 95ISM		P aer. 32ISM		P vul. 2ISM	
PZA	2750		2750		2750		2750	
B3410	1000	2000	2000*		2000		2000	
B2280	250	500	250	500*	250	500	125	250
B2290	200	300	400	500	200	300	300	400
B4070	300	350	250	300	400	500	200	250
B2300	250	500	250	500*	500	1000	125	250
MPZA	275	325	350	425	800	900	200	250

*Figure 1 : Différents aspects du bacille tuberculeux
sous pyrazinamide*

Bacille normal



IV. — EXPERIMENTATION « IN VIVO »

MALONE [69, 70] étudie l'effet protecteur du pyrazinamide sur la souris infectée par le bacille tuberculeux et conclut que son activité se situe expérimentalement entre celui du P.A.S. et de la streptomycine.

DESSAU [40] indique pour dose de protection contre le cobaye tuberculisé : 35-45 mg/kg à 50-75 mg/kg.

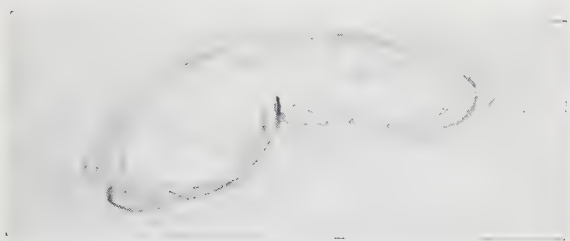
MAC CUNE [72] recherche l'activité antituberculeuse du pyrazinamide associé aux autres drogues classiques chez la souris infectée par voie intra-veineuse. L'association la plus efficace comporte l'isoniazide et le pyrazinamide et reste supérieure à n'importe quelle combinaison d'autres antituberculeux.

DADDI [36] tente d'établir, par une série d'études sur l'infection tuberculeuse expérimentale du cobaye, du lapin et de souris, l'activité antituberculeuse du pyrazinamide :

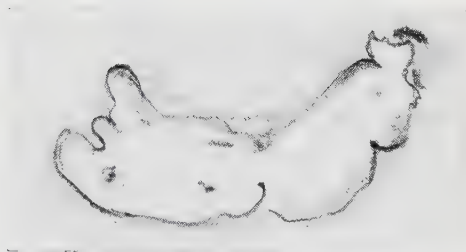
— Les cobayes sont inoculés par voie intra-dermique ou sous-cutanée ; les résultats obtenus avec des doses journalières de 200 mg/kg ne sont pas probants par rapport aux animaux témoins, tant sur le plan macroscopique que sur le plan microscopique.

— Les souris sont infectées par voie intra-veineuse et la dose de protection est de 300 à 700 mg/kg ; les résultats ne sont guère plus remarquables.

Morphazinamide
72 heures - 100 mcg/ml



Pyrazinamide
72 heures - 1.000 mcg/ml



Morphazinamide
72 heures - 500 mcg/ml



Morphazinamide
72 heures - 1.000 mcg/ml

— La même expérience est reprise mais en adjoignant 25 mg de cortisone journalière. Les résultats sont très encourageants avec une protection très efficace du pyrazinamide sur les lésions pulmonaires. La courbe de mortalité montrait des différences significatives. L'effet protecteur du pyrazinamide est évident.

— Les lapins sont aussi infectés par voie intra-veineuse et la dose de protection est de 80 mg/kg/j. Les résultats sont aussi décevants que précédemment.

Cet auteur n'impute pas les échecs expérimentaux sur ces animaux à un manque ou une absence d'activité du pyrazinamide, mais au type des animaux qui ne réagissent pas avec le pyrazinamide.

Les mêmes expériences ont été tentées avec le morphazinamide avec des résultats aussi décevants. Seul CASTORINA [116] constate que des doses de 40 mg/kg de morphazinamide à partir du jour même de l'infestation permet d'atténuer les lésions ganglionnaires et pulmonaires au bout de soixante jours de traitement.

Ces différences d'activité de ces produits chez les animaux sont mises sur le compte des différences de métabolisme du pyrazinamide et du morphazinamide.

Cependant GRUMBACH [57] administre le pyrazinamide à la souris à la dose de 10 mg/kg : si le produit est donné dès le lendemain de l'infestation, le pyrazinamide empêche totalement l'apparition de lésions tuberculeuses au vingtième jour de traitement. Lorsque le pyrazinamide est associé à l'isoniazide et à l'éthionamide, le nombre de bacilles isolés dans les organes est inférieur de 10 à 100 fois à celui que l'on obtiendrait si les drogues étaient employées isolément. Lorsque les animaux ne sont traités qu'au quatorzième jour après l'infestation, l'association pyrazinamide-isoniazide montre toute son efficacité : les bacilles trouvés ne poussent pas et les lésions tuberculeuses sont complètement guéries.

FUMAGALLI, ALLEGRA, SORENTINO [52, 53, 54] ont montré, par la méthode des granulomes de Selye, que la morphazinamide possède une action anti-inflammatoire non spécifique.

FUMAGALLI [52] avance plusieurs hypothèses pour expliquer cette action antiphlogistique et anti-exsudative :

- action physico-chimique dans un sens antagoniste de la formation de substances Rivalta positives ;
- action antagoniste à l'égard de quelques médiateurs chimiques de la phlogose : histamine et sérotonine.

LES TRAVAUX CHEZ L'HOMME

Chez l'homme, les travaux furent très nombreux. Les premières statistiques font état de quelques séries, puis elles s'accroissent rapidement. Au fur et à mesure que les produits se connaissent de mieux en mieux, la nécessité d'une communication de bons résultats se fait de moins en moins sentir. Il n'est pas possible de faire état de toutes les communications sur le pyrazinamide ou le morphazinamide. En France, seule le morphazinamide possède officiellement le droit de cité. Nous nous efforcerons de comparer les deux produits dans la mesure du possible.

I. — LES RESULTATS CLINIQUES CHEZ L'HOMME

Quoique de patrie italienne, le pyrazinamide et le morphazinamide furent employés chez l'homme en 1952, et ce sont les Américains qui en publièrent les premiers résultats.

Le pyrazinamide est employé par voie orale soit à la dose de 1,50-2 g/j, soit à la dose de 3 g/j, correspondant respectivement à une posologie de 25-30 mg/kg ou 50 mg/kg.

Le morphazinamide est employé plus en Italie aux mêmes doses, mais aussi par voie veineuse à raison de 1-2 g/j, en perfusions ou injections.

La monothérapie, à cette époque, s'explique : les drogues antituberculeuses, à l'époque, étaient fort peu nombreuses et les résistances au P.A.S. et à la streptomycine étaient là, l'isoniazide venait de sortir.

Effets sur les signes généraux

1) ACTION EUTROPHIQUE :

Tous les auteurs sont unanimes pour noter une amélioration sensible sur l'état général, la disparition de l'asthénie psychique.

2) ACTION SUR LA FIÈVRE :

La fièvre, sur les formes de tuberculose récente, se normalise en quelques jours. Cependant, l'effet est plus sensible si le produit est employé par voie intra-veineuse.

3) ACTION SUR LA COURBE DE POIDS :

CELOTTI [27] et ANZALONE [6, 7] insistent sur la prise pondérale ; elle est particulièrement intéressante chez les malades chroniques avec état général médiocre, dont les médications antérieures ne donnaient que peu de résultats (SORENTINO, LONGARATO, MENDOLA [68]).

4) ACTION SUR LA TOUX ET L'EXPECTORATION :

De nombreux auteurs (ANZALONE [6, 7], CELOTTI [27, 28], PALMA [84, 85], CAMPAGNACCI, GUNELLA [24], DADDI, LUCHNER [37]) constatent sous pyrazinamide ou morphazinamide une suppression ou une diminution de la toux et de l'expectoration ; cette action serait plus nette avec le morphazinamide qu'avec le pyrazinamide.

5) ACTION SUR LA VITESSE DE SÉDIMENTATION :

ANZALONE [6, 7] note une normalisation de la vitesse de sédimentation dans tous les cas de tuberculose récente.

Les résultats obtenus pour les malades chroniques sont moins évidents. Pour CELOTTI [27, 28], seulement 75 % des malades en ont bénéficié.

Pour l'ensemble de tous les signes généraux :

MONCALVO, MORENO [80] : l'amélioration ne dépasse pas 60 % des cas.

Pour FOUQUET, TEYSSIER [45, 50] :

- amélioration : 57,75 % ;
- effet temporaire : 5,15 % ;
- aucune amélioration : 37,10 %.

SABOUNTCHI [95], sur 30 malades :

- 22 sont nettement améliorés ;
- 8 restent stationnaires ;
- et 4 se sont aggravés, avec notamment une perte pondérale.

II. — RESULTATS BACTERIOLOGIQUES

Pyrazinamide en monothérapie

POTER et SAN FONG-CHANG [117] publient les premiers, en Amérique, les résultats sur le pyrazinamide en monothérapie chez 60 malades chroniques en traitement par le P.A.S. et la streptomycine qui ne s'amélioraient pas. Les doses employées sont de 3 g/j et, dans 11 cas, il est obtenu une négativation totale de l'expectoration, soit 18 % de bons résultats.

PALMA, MIRABELLI, CINQUEGRUNA [84, 85], à la dose de 2-3 g/j sur 6 malades, obtiennent 6 succès au bout de cent jours de traitement.

DI PIERNA [41] obtient 21 % de bons résultats chez des malades chroniques.

CENSI révèle 57,5 % d'excellents résultats chez des malades porteurs de résistances à tous les antibiotiques employés alors.

CELLERINO [26] compare le pouvoir bactériostatique sur des malades chroniques en période pré ou post-opératoire entre le pyrazinamide et le morphazinamide. Il estime que le pouvoir du morphazinamide est légèrement supérieur à celui du pyrazinamide avec, en soixante-dix jours, 21 % de négativation de l'expectoration.

Les autres cas présentent une raréfaction des bacilles dans les crachats.

Un seul cas reste inchangé.

YEAGER, MUROE, DESSAU [104], ALLISON [3], PHILLIPS [84, 90], SCHWARTZ, MOYER [97, 98], BIRKELAND, NISSEN [114], sur 127 observations, la négativation de l'expectoration est obtenue dans le tiers des cas, diminution de la richesse en bacille dans la moitié des cas. Il existe beaucoup d'amélioration transitoire, puis reprise de l'expectoration bacillifère, annonçant une résistance clinique sept semaines en moyenne.

Pyrazinamide et ses associations

En France, RIST [93] fait une mise au point sur le pyrazinamide. Son activité serait le tiers de l'activité de la streptomycine. Il rapporte l'activité de la drogue avec différentes associations sur des souches résistantes à l'isoniazide et à la streptomycine :

— pyrazinamide 1 g	+ cyclosérine 0,50 g	52 % (Denver)
— » 1,50 g	+ streptomycine 1 g	57 % (Madras)
— » 3 g	+ éthionamide 0,50 g	52 % (G.-B.)

—	»	»	+ kanamycine 5 g/sem.	20 % (Denver)
—	»	»	+ cyclosérine 1 g/j	75 % (Denver)
—	»	»	+ isoniazide + kana.	87 % (Denver)

La gravité des lésions et les critères de négativation ne sont pas identiques dans toutes les séries. Cependant, pour une même souche et les mêmes antibiotiques, mais à doses différentes, l'activité est nettement plus faible pour les doses dites non toxiques.

DUCHET, SUCHAUX, CHADOURNE, PINELLO, IOANNOU [43], sur 25 femmes dont le début de la tuberculose remonte à plus de dix ans, 24 ont des bacilloscopies positives. La dose de pyrazinamide est de 25-35 mg/kg. Dix seront traitées de trois à six mois et 5 plus de six mois. Les associations comprendront l'isoniazide dans 90 % des cas et la streptomycine dans 60 %. La négativation des bacilloscopies se produit chez 15 malades, soit 60 %. Neuf cas sont restés positifs, soit 36 %. L'association comportait pour ceux-ci l'éthionamide, la cyclosérine et la streptomycine. Pour 6 cas, l'association comportait la viomycine et la terramycine. Trois améliorations sont dues au pyrazinamide seul.

Pour FOUQUET et TEYSSIER [50] :

- 26,8 % d'amélioration de quelque durée ;
- 8,2 % d'amélioration temporaire ;
- 65 % aucune amélioration.

La disparition des bacilles suivie quelque temps après de leur réapparition, apporte la preuve d'une résistance.

CROISSANT, GYSELEN, DE BRABANDÈRE, CALLENS [32] sélectionnent des tuberculoses graves sous traitement s'aggravant sous celui-ci. Tous les malades sont traités par l'isoniazide, le P.A.S. et la streptomycine, dont 25 plus de six mois. Tous sont bacillifères, sauf un. Dix cas sont résistants aux trois agents, 11 cas à deux agents et 1 cas à un agent. Les associations varient avec les résistances, Ils obtiennent :

- négativation temporaire : 17 %
- négativation durable : 48 %
- échecs : 17 %

La négativation de l'expectoration s'est produite dans les trois premières semaines. Pour 5 cas, une résistance clinique apparaît au produit.

1) PYRAZINAMIDE ET ISONIAZIDE :

CAMPANA, HAUSER, CALIX [22, 23], sur 21 cas de tuberculoses bacillifères traitées antérieurement par P.A.S. et streptomycine, obtien-

nent avec cette association 19 négativations de l'expectoration, soit 90,4 %, dont :

- 12 en deux mois ;
- 2 en trois mois ;
- 5 en quatre mois.

Deux restent positives et sont devenues résistantes à l'isoniazide. Seize de ces malades furent suivis à des consultations régulières et aucunes reprises évolutives ne furent décelées.

MAC DERMOTT [73, 75], sur 55 tuberculoses pulmonaires primitives traitées par pyrazinamide (50 mg/kg) et isoniazide (5 mg/kg), la négativation définitive est obtenue dans 90 % des cas.

MAC DERMOTT [82] et MUSCHENHEIN [83, 82] emploient les doses réduites de pyrazinamide associé à l'isoniazide ; les résultats sont inférieurs, mais ils concluent que le couple pyrazinamide-isoniazide est supérieur à toutes les autres associations.

DONNERBERG, ATWELL, BROWNY [42], MAC LEOD, STEWARD, SCHWARTZ, MOYER [97, 98] étudient l'action du pyrazinamide et de l'isoniazide sur des malades présentant une résistance à l'isoniazide ; leurs résultats ne sont pas particulièrement brillants, mais le couple reste actif sur les autres résistances.

Pour EWART et ROYE, PHILLIPS et HORTON [89, 90], l'association pyrazinamide-isoniazide est supérieure à l'association isoniazide-P.A.S. et à l'association isoniazide-P.A.S. et streptomycine.

2) PYRAZINAMIDE - STREPTOMYCINE :

Pour SCHWARTZ et MOYER [97, 98], il n'existe pas de renforcement de l'activité thérapeutique, mais apparition de la résistance au pyrazinamide ; la streptomycine était employée à la dose de 2 g par semaine.

Pour WEBER et DAVISON, le couple est plus efficace que P.A.S.-streptomycine, mais plus toxique. Sur des malades résistants à l'isoniazide, les deux couples sont comparés : pour le couple pyrazinamide-streptomycine, les négativations sont plus tardives, mais définitives après six mois ; les différences s'égalisent après un an :

- pyrazinamide-streptomycine : 71 % ;
- P.A.S.-streptomycine : 54 %.

3) PYRAZINAMIDE - P.A.S. :

Pour SCHWARTZ et MOYER [97, 98], l'association serait efficace mais moins satisfaisante s'il est envisagé un traitement de longue durée.

4) PYRAZINAMIDE - ÉTHIONAMIDE :

PETTY et MITCHEL [88], sur 70 cas de tuberculoses avancées et résistantes à l'isoniazide et streptomycine, obtiennent 53,4 % de négativations durables.

Avec la chirurgie, résection et collapsothérapie, le pourcentage atteint quand même 60 %.

ZIERSKI [106] obtient 81,3 % des conversions bactériologiques dans les mêmes conditions.

5) PYRAZINAMIDE - CYCLOSÉRINE :

Il s'agit de malades polyrésistants, l'amélioration est essentiellement bactériologique.

6) PYRAZINAMIDE - KANAMYCINE :

Pour MAAPANEN [58], les résultats sont peu encourageants.

7) PYRAZINAMIDE - VIOMYCINE :

Reconnu comme couple très utile pour une préparation chirurgicale [130].

8) COUPLES ALTERNÉS SUCCESSIFS :

CORPE et BLALOCK [30] étudient l'action des couples alternés comprenant pyrazinamide (40 mg/kg), streptomycine (1 g/j), puis isoniazide (300 mg/j), P.A.S. (12 g/j) employés successivement douze à vingt semaines. Ils obtiennent, sur 128 malades, 97 % de négativation de l'expectoration.

9) ASSOCIATION TRIPLE :

La British Tuberculosis Association compare l'action du couple pyrazinamide-éthionamide et la même association renforcée par la cyclosérine. Les résistances sont moins nombreuses en triple thérapie mais plus tardives :

- éthionamide + pyrazinamide : 68 % en trois mois ; 70 % en six mois ;
- éthionamide + cyclosérine : 67 % en trois mois ; 72 % en six mois.

Les résistances acquises sont : pour l'éthionamide, 7 cas ; le pyrazinamide, 5 cas ; la cyclosérine, 1 cas.

SOMMER [101] : 26 malades polyrésistants bacillifères depuis douze ans ; 22 ont été traités pendant deux ans ; 20 sur 22 se négativent définitivement, soit 91 %.

ZIERSKI [106] : nous donnons ses résultats sous forme de tableau.

Tableau V

Durée	3 mois	6 mois	9 mois
Deux médicaments			
PZA + 1314 ou			
PZA + cyclo.	106	73	34
Nombre de conversions	44	64	28
% des conversions	41,5 %	87 %	82 %
Les trois médicaments			
Nombre de conversions	33	33	32
% des conversions	24	30	31
	72,8 %	90,9 %	97 %

Pour BERNARD et KREIS [8], la triple association reste la plus valable.

SOMMER [101] considère que l'association pyrazinamide-éthionamide-cyclosérine égale l'association isoniazide-streptomycine-P.A.S.

Les résultats bactériologiques avec le morphazinamide

Dans l'ensemble, les résultats sont identiques avec ceux du pyrazinamide ; les pourcentages sont peu différents et surtout pas assez tranchés, compte tenu de la différence des séries de malades. Nous donnons ici quelques appréciations.

CURIALE [34, 35], dans 52 cas traités à la dose de 2 g/j en association soit avec le P.A.S.-isoniazide, soit cyclosérine-streptomycine, obtient :

- 15 améliorations nettes pour les formes récentes ;
- 37 améliorations partielles chez les chroniques.

CASALONE [24 bis] emploie les couples suivants :

- morphazinamide-isoniazide et améliore les 2/3 des cas ;
- morphazinamide-streptomycine et améliore la 1/2 des cas.

Pour les autres associations, sur 152 malades, 98 sont négativés définitivement.

BRAQUET [20] collige 17 publications réunissant 1.050 tuberculeux :

- 350 cas récents = 78,58 % négatifs ;
- 700 cas chroniques = 55,28 % négatifs.

a) Monothérapie :

- malades récents : 129 cas = 91,47 % de succès ;
- malades chroniques = 52,6 % de succès.

b) Polythérapie :

- malades récents : 197 cas = 70,55 % de succès ;
- malades chroniques : 387 cas = 59,17 % de succès.

LONGARATO [68] obtient 62 % de négativations durables avec diverses associations.

FOUQUET, TEYSSIER [47, 48, 49]) :

- morphazinamide-P.A.S. : 15 cas, 10 améliorations ;
- morphazinamide-viomycine : 4 cas, 2 échecs ;
- morphazinamide-tuberculostatiques majeurs : 34 cas avec 24 évolutions favorables.

LAMY [65], avec différentes associations, obtient sur 22 malades 11 négativations durables.

DUMON, sur 43 malades, donne :

- 9 échecs ;
- 12 résultats partiels ;
- 22 résultats très favorables.

Pour les tuberculoses récentes, 2 échecs sur 18 malades ; pour les tuberculoses en traitement depuis un à cinq ans, 2 échecs sur 14 ; pour les tuberculoses invétérées, 5 échecs sur 11.

LAMY, ANTHONE, VAILLANT, BERTHEAU, MONNEAU, DESCHAMPS [66], sur 32 malades, associent 28 fois le morphazinamide et la rifocine en perfusion intra-veineuse à raison de 1,50 g/j ; sur 27 malades bacillifères, il obtient 25 négativations durables, soit 92 %.

Effets comparés du morphazinamide et du pyrazinamide

ZIERSKI [107] a comparé deux groupes de malades comprenant 28 tuberculeux chroniques aux bacilles résistant aux autres drogues. Le traitement comprenait pour chaque groupe :

- éthionamide-cyclosérine-pyrazinamide : 1,50-2 g/j ;
- éthionamide-cyclosérine-morphazinamide : 3 g/j.

Le pourcentage d'amélioration est identique dans les deux cas et avoisine 80 %. Il est à signaler que le morphazinamide est employé à doses doubles du pyrazinamide.

La variabilité des résultats tient compte du fait des séries de malades et des critères d'appréciation de chaque auteur.

La différence de pourcentage obtenu entre le morphazinamide et le pyrazinamide n'est pas significative dans la majorité des cas. Seuls peuvent être discutés les cas extrêmes.

Les deux produits sont plus actifs dans les formes récentes que pour les formes chroniques, mais ceci est vrai pour tous les antibiotiques, et tous les auteurs s'accordent quant à la dose d'emploi du morphazinamide qui doit être plus importante que celle du pyrazinamide pour obtenir de bons résultats.

III. — RESULTATS RADIOLOGIQUES

A quelques exceptions près, les résultats radiologiques suivent en général les résultats bactériologiques.

Pyrazinamide seul

Pour YEAGER, MUROE, DESSEAU [104], ALLISON [3, 4], PHILIPPS [90], SCHWARTZ, MOYER [98], POTTER et SAN FONG CHANG, BIRKELAND, NISSEN, MAYER, les lésions radiologiques récentes se modifient sous pyrazinamide ; le pourcentage de succès est élevé. Mais les lésions anciennes déjà traitées et remaniées sont peu modifiées.

PALMA, MIRABELLI, CINQUEGRUNA [84, 85] ont obtenu, pour 6 cas, une indiscutable amélioration pour chacun :

- 2 cas, il existe un nettoyage radiologique complet ;
- pour les autres, fermetures des cavernes ; ces résultats ont été obtenus en cent jours de traitement.

Pyrazinamide et ses associations

1) PYRAZINAMIDE ET ISONIAZIDE :

CAMPAGNA, CALIX et HAUSER [22, 24], chez des malades résistant au P.A.S. et streptomycine, obtiennent, sur 21 malades, 19 bons résultats en quatre mois et, pour 16 d'entre eux, au bout d'un an, les séquelles radiologiques restent stables. Sur les 2 cas qui présentent des bacilloscopies positives, il est à noter une petite amélioration radiologique.

MAC DERMOTT [73], sur 56 tuberculoses primitives, obtient la fermeture des cavités dans 65 % des cas avec une amélioration radiologique dans 75 %.

Par contre, MAC DERMOTT et MUSCHENHEIN [75], en étudiant la réduction des doses de pyrazinamide, outre des résultats bactériologiques nettement inférieurs, constatent une évolution radiologique certaine mais très incomplète.

2) PYRAZINAMIDE - STREPTOMYCINE :

SCHWARTZ et MOYER [98] notent peu de remaniements radiologiques avec cette association, tandis que DAWSON obtient 70 % d'excellents résultats en un an, faisant augurer une guérison proche.

3) PYRAZINAMIDE - ÉTHIONAMIDE :

PETTY et MITCHEL [88], sur 70 malades dont la tuberculose est très avancée, le bacille résistant à l'isoniazide et à la streptomycine, atteignent 67,4 % d'amélioration radiologique.

Le couple pyrazinamide-cyclosérine, s'il a des résultats bactériologiques appréciables, ne détermine pas d'évolution radiologique nette, les malades restant stationnaires.

4) COUPLES ALTERNÉS :

CORPE et BLALOCK [30, 31], sur une thérapeutique alternée comprenant pyrazinamide, streptomycine et isoniazide-P.A.S. en cures alternées de douze à vingt semaines, permettent de fermer les cavités dans une proportion de 70 % des cas.

Enfin, pour la British Tuberculosis Association, le couple éthionamide-cyclosérine-pyrazinamide donne les meilleurs résultats radiologiques.

Pour CROISSANT, GYSELEN, R. DE BRABANDÈRE, CALLENS [3, 2], avec différentes associations, ils obtiennent :

- en deux à quatre mois, pour les 2/5^e, une petite amélioration ;
- en six mois, pour la 1/2, des résultats excellents ;
- en huit à quatorze mois, plus de la moitié des cas ont des résultats très excellents.

DUCHET et SUCHAUX, CHADOURNE, PINELLO, IOANNOU [43], sur 25 femmes dont 24 présentent des formes étendues remontant à plus de dix ans avec de multiples résistances, 64 % obtiennent une bonne régression des images radiologiques avec disparition des images cavitaires, 24 % restent stationnaires et 1 % s'aggravent.

FOUQUET, TEYSSIER [47] donnent les chiffres suivants :

- 51,55 % d'amélioration durable ;
- 5,15 % d'amélioration temporaire ;
- 37,10 %, aucune amélioration.

Formes excavées :

- 48,50 % d'amélioration durable ;
- 7,50 % d'amélioration temporaire ;
- 39,50 %, pas d'amélioration ;
- 4,50 %, aggravation.

LE RENARD [123] reprend les mêmes chiffres dans sa thèse.

Morphazinamide

1) MORPHAZINAMIDE SEUL :

PALMA, MIRABELLI [84, 85], 6 cas récents avec :

- 1 bon résultat dont disparition totale des images évolutives ;
- 5 bons résultats avec régression importante des images.

BARONI [111] emploie le morphazinamide seul dans 7 cas de tuberculose récente dont une forme miliaire ; il emploie la forme intra-veineuse dans 5 cas d'entre eux et il obtient :

- 5 bons résultats avec disparition des lésions cavitaires ;
- 2 résultats discrets avec réduction du volume des cavités.

PARSALGILKAN [129] obtient 40 % de guérison et 50 % d'amélioration.

FOUQUET [50] traite 8 malades atteints de tuberculose excavée récente :

- 2 très bons résultats avec fermeture des cavernes ;
- 3 assez bons résultats ;
- 2 résultats médiocres ;
- 1 résultat nul.

Pour 8 cas de tuberculose torpide non traités, 3 légères améliorations et 5 résultats nuls.

2) LE MORPHAZINAMIDE EN ASSOCIATIONS :

BRAQUET [20], sur 59 malades avec différentes associations, donne les résultats suivants :

- échecs : 21,2 % ;
- favorables : 78,8 %, dont :
 - excellents : 12,8 % ;
 - bons : 34,1 % ;
 - assez bons : 31,9 %.

SABOUNTCHI [95], sur 30 cas, ne relève que 2 améliorations complètes, 19 cas d'amélioration prononcée et 9 cas stationnaires ou nuls.

MONCALVO et MORENO [80], sur 44 cas de tuberculose chronique, associent à différents antibiotiques la morphazinamide ne permet aucune stabilisation radiologique.

Chez les malades chroniques aux bacilles résistants, les résultats sont moins spectaculaires. Tout ne tient pas à la résistance du bacille, mais les lésions sont tellement remaniées que la pénétration de l'antibiotique est plus aléatoire.

PASARGIKLAN [129], pour ce type de malades, constate :

- 2,7 % de guérisons ;
- 18,7 % de bons résultats ;
- 21,4 % de résultats discrets ;
- 54,5 % de résultats stationnaires ;
- 2,7 % d'aggravations.

DE PALMA et MIRABELLI [85], sur 23 malades :

- 1 guérison ;
- 7 bons résultats ;
- 2 assez bons ;
- 9 stationnaires ;
- 4 aggravations.

CURIALE [35], dans 52 cas traités à raison de 3 g/j *per os*, associé à la streptomycine-P.A.S.-isoniazide ou cyclosérine, obtient des résultats dans 15 formes récents et partiels dans 37 cas anciens.

CASALONE [24 *bis*], pour les formes récentes, le couple morphazinamide-isoniazide, 2/3 des sujets sont très nettement améliorés ; pour le couple morphazinamide-streptomycine, seulement la moitié bénéficie d'une bonne régression. Sur 152 sujets chroniques, 98 fois l'amélioration est satisfaisante.

LONGARATO [68] obtient plus de 50 % de bons résultats pour les formes chroniques.

Tous ces auteurs estiment que le morphazinamide possède en général une action comparable à celle du pyrazinamide.

TOLERANCE ET TOXICITE

Dès que l'on parle de pyrazinamide ou de morphazinamide, le premier risque évoqué reste celui de la toxicité des produits vis-à-vis du foie.

Cette toxicité hépatotrope a reçu une confirmation expérimentale chez l'animal de laboratoire, bien que ces troubles soient difficiles à reproduire du fait des métabolismes différents.

I. — PYRAZINAMIDE

1) TOXICITÉ HÉPATIQUE :

Chez l'animal :

DESSAU, YEAGER, BURGER et WILLIAMS [40] emploient comme animal d'expérience le cobaye ; les doses toxiques sont de 900 mg/kg (pour un homme de 60 kg, cela représente 54 g !). Ils observent une stéatose cellulaire hépatique.

STEENKEN, WOLINSKY, SMITH et MONTALBINE [140, 141] mettent des réserves quant aux rapports de cause à effet concernant le pyrazinamide, car ils ont retrouvé cette stéatose hépatique chez des animaux ne recevant pas de pyrazinamide.

Chez la souris, la tolérance hépatique reste parfaite (GRUMBACH [57], MAC CUNE et TOMPSETT [72]).

Chez le chien, à raison de 1 g/kg, ROBINSON, SIEGEL et PIETROWSKI [94] décrivent :

- des vomissements intermittents ;
- une élévation de l'indice ictérique du plasma ;
- une élévation des phosphatases alcalines.

Ils obtiennent la mort de l'animal qui se produit à la suite d'un coma avec parfois des convulsions. Histologiquement, ils constatèrent une cytolysé avec nécrose ressemblant à des lésions humaines.

Tous ces accidents expérimentaux sont obtenus avec des doses de charges extrêmement importantes, sans rapport avec les doses thérapeutiques employées chez l'homme.

Chez l'homme :

Au cours des premières publications, les ictères furent plus nombreux.

La première hépatite mortelle imputée au pyrazinamide fut décrite par MAC DERMOTT [73].

POTER et SAN FONG CHANG [133], sur 60 cas traités, interrompent l'expérimentation thérapeutique du produit car surviennent :

- 8 hépatites, soit 13 % des cas, dont 1 mortelle ;
- 8 hémoptysies de très grande abondance, puisque 7 furent foudroyantes.

La mortalité de cette série s'élève à 13 %. Leurs conclusions sont formelles : « Il faut cesser tout essai par le pyrazinamide. »

Ces résultats amènent quelques remarques :

- une partie des malades traités par le pyrazinamide ont séjourné en pays d'endémie où sévissaient les hépatites infectieuses ;
- quant aux hémoptysies, elles sont survenues chez des malades dont le P.A.S. était l'un des éléments associés. De plus, en tuberculose, il n'est pas rare de constater des hémoptysies qui ont pu être aggravées par le P.A.S. et le pyrazinamide qui influent sur le temps de saignement et le taux de prothrombine.

Jamais d'hémoptysies foudroyantes n'ont été décrites chez des malades traités par le pyrazinamide pour des tuberculoses extra-pulmonaires.

RIST [93] rapporte une statistique américaine comptant 1.236 cas traités par 40 mg/kg ; les accidents se répartissent ainsi :

- 29 hépatites sans ictères cliniques : 2,3 % ;
- 17 ictères curables : 1,4 % ;
- 2 ictères mortels : 0,16 %.

Au total, 3,86 hépatites pour 100 cas.

DUCHET et SUCHAUX, CHADOURNE, PINELLO, IANNOU [43], sur 25 malades, comptent 3 ictères bénins résolutifs en quelques jours : l'un après un mois de traitement, l'autre après deux mois, le dernier après un an. Il s'agit plus de subictères que d'ictères vrais et francs ; les tests hépatiques sont restés normaux.

FOUQUET et TEYSSIER [49], sur 72 malades, la tolérance hépatique est bonne, car pas un seul ictère ne s'est développé, mais l'élévation des transaminases se voit dans 7 cas et, pour 4 d'entre eux, motivent l'arrêt du traitement.

Sur une série de 109 cas, le risque d'hépto-toxicité est fonction de la durée du traitement :

- 12 semaines : 2 à 3 % ;
- 24 semaines : 6 %.

Est fonction de l'association :

- pyrazinamide + isoniazide : 17,60 % ;
- pyrazinamide sans isoniazide : 9,7 %.

LE RENARD [123] indique, dans sa thèse, 2,7 % d'hépatites ictéri-gènes. L'élévation des transaminases est de 11,7 %.

CROISSANT, GYSELEN, R. DE BRABANDÈRE et CALLENS [32], sur 29 malades, notent 1 cas de subictère qui a régressé à l'arrêt du trai-temment.

SPENGOS et CUIZON [137] décrivent une atrophie jaune aiguë du foie avec une pancréatite concomitante.

MAC DERMOTT [73] : les biopsies hépatiques montrent des signes caractéristiques d'une hépatite toxique chimique qui ont été retrouvés à l'autopsie.

L'étude de l'U.S.P.H.S. essaie d'établir la fréquence des troubles hépatiques en fonction de certains paramètres :

Tableau VI

			Durée en sem.	Tr. hépatiques
Isoniazide + pyrazi.	50 mg/kg		24	0,8 %
"	"	25 mg/kg	24	2,5 %
"	"	"	12	3 %
"	"	40 mg/kg	24	6,6 %
"	"	"	12	2,1 %

Pour MUSCHENHEIN [82] et MAC DERMOTT [83], les doses ne doivent pas être excessives et ne pas dépasser 25-30 mg/kg par jour. Avec cette posologie, ils obtiennent 3,2 % d'ictères.

Pour ALLISSON [3], à raison de 1,50 g/j, le pourcentage d'atteinte hépatique ne devrait pas dépasser 1 %.

MORRISEY et RUBIN [81] : leur pourcentage est nul.

Certaines associations favorisent la toxicité du pyrazinamide.

ALLISON [3] et FOUQUET [49] pensent que l'association la plus toxique est celle avec l'isoniazide.

ZIERSKI [109] compare la toxicité des associations globalement :

- l'association triple avec l'isoniazide donne 2,38 % ;
- paradoxalement, l'association double donne 4,54 %.

La surveillance du foie dans ses fonctions s'imposait ; cette surveillance se doit être régulière, afin de dépister un éventuel dysfonctionnement à son stade réversible pour stopper l'agent toxique.

De nombreux examens ont été proposés et tous n'ont pas la même valeur.

La surveillance du taux de prothrombine (CATTANEO, DE SIMONI et FANTOLI [25]) : ces auteurs constatent une variation du taux de prothrombine avec le pyrazinamide ; il est abaissé de façon régulière ; il n'existe aucun parallélisme entre la dose journalière et le temps d'exposition ; une ligne de conduite ne peut être précisée :

- le taux s'abaisse et remonte sous traitement ;
- l'ictère peut survenir avec un taux considéré normal ;
- certains sujets, avec un taux bas, ne présentent pas d'ictère.

L'épreuve de la rétention à la B.S.P.

HORTON [59] pense que son dosage est indispensable et que la rétention doit faire arrêter le traitement, mais il ne fixe pas les limites absolues permises.

GYSELEN [32] et collaborateurs l'ont pratiquée 39 fois sur 29 malades ; ces tests ont été effectués de trois à sept mois après le début du traitement. Les valeurs anormales ont été trouvées 14 fois chez 11 malades ; parmi les 11 malades au test positif, un seul présentait des troubles digestifs cliniques. Cette épreuve n'a jamais commandé l'arrêt du traitement.

Les tests de floculation :

- épreuve au thymol ;
- test de floculation.

De nombreux auteurs retrouvent une perturbation de ces tests sous pyrazinamide, mais le pourcentage de ces perturbations est peu différent de celui d'une population de sujets « tout venant ».

Les dosages des enzymes sériques. MORRISSEY et RUBIN [81] montrent l'intérêt du dépistage des troubles de cytolyse dus au pyrazinamide par les dosages réguliers des enzymes sériques. L'élévation des transaminases est précoce et précède l'apparition clinique des ictères, elle impose l'arrêt du traitement.

Dès que l'ictère clinique est prononcé, l'évolution des transaminases est semblable à tout ictère.

Ceci est confirmé par l'American Trudeau Society [5].

Les tests hépatiques autres que le dosage des transaminases n'ont la valeur que d'un bilan complet. Nous donnons quelques exemples :

GYSELEN et collaborateurs [32] comparent les résultats des différents tests hépatiques (B.S.P., thymol, Hanger) avec les signes cliniques. Sur 19 malades présentant des troubles digestifs imputables au pyrazinamide, ils trouvent les relations suivantes :

- troubles digestifs avec tests anormaux : 9 cas ;
- troubles digestifs sans tests : 8 cas ;
- troubles digestifs avec tests normaux : 2 cas ;
- tests anormaux sans troubles digestifs : 11 cas.

Quatre des malades présentant des tests anormaux et des troubles digestifs ont vu leur traitement poursuivi impunément.

Ces trois épreuves hépatiques ne permettent pas d'avoir une opinion sur l'utilité qu'elles peuvent avoir pour déceler précocement une atteinte toxique du foie par le pyrazinamide.

Certains préconisent, pour la prévention des malades, leur sélection et posent des contre-indications formelles à l'emploi du pyrazinamide : anciens hépatiques, cirrhose en évolution ou stabilisée, alcoolisme, hépatites virales anciennes, tests anormaux, rétention de B.S.P. supérieure à 7 % à la quarante-cinquième minute. Malgré ces contre-indications, le pourcentage d'intolérance ne varie pas.

Pour MORRISSEY et RUBIN [81], pas de sélection ; ils s'appuient sur leur expérience de deux séries de malades : l'une avec les contre-indications habituelles, elle présente 15,8 % d'intolérance ; l'autre groupe n'est pas sélectionné et présente 19,3 %.

2) LES AUTRES TROUBLES DIGESTIFS :

Ils sont fréquents et d'expression variés ; parfois, leur intensité et leur répétition doivent faire arrêter le traitement.

DUCHET, SUCHAUX [43] et collaborateurs notent fréquemment :

- des nausées ;
- des vomissements ;
- douleurs de l'hypochondre droit pseudo-lithiasiques avec céphalées et asthénie ;
- une poussée d'acido-cétose chez un sujet diabétique équilibré avec 75 unités d'insuline à chaque prise de pyrazinamide.

CROISSANT et collaborateurs [32], sur 79 cas traités de deux à treize mois, les troubles digestifs surviennent sur 29 malades, mais 10 de ceux-ci voient leurs troubles régresser avec l'arrêt du P.A.S. qui était associé. Il reste 19 malades chez qui ces incidents sont imputables au pyrazinamide avec nausées, vomissements, tension de l'épi-

gastre. Ces troubles ont motivé 11 fois l'arrêt du traitement. Un seul cas de pyrazinamide a été repris sans incident.

FOUQUET et TEYSSIER [49] : les troubles digestifs sont variables et fonction de la durée du traitement des doses et de l'association.

3) LES ARTHRALGIES :

Elles sont signalées assez fréquemment par tous les auteurs ; généralement calmées par les antalgiques habituels et ne motivant pas l'arrêt du traitement. Elles s'échelonnent de la simple paresthésie à la douleur violente, entraînant l'insomnie.

Pour certains auteurs, elles sont en rapport avec une hyperuricémie. SCHNEEWEISS et POOL [96] les ont retrouvées fréquemment. Les taux d'hyperuricémie ne sont pas fonction de la dose de la durée du traitement. Tous les malades porteurs d'arthralgies n'ont pas une uricémie élevée. À l'inverse, des hyperuricémies ne comportent pas d'arthralgies.

4) LES ÉRUPTIONS GÉNÉRALISÉES ET LES SIGNES CUTANÉS :

Ils sont signalés et plus rares.

5) LES ACCIDENTS NEURO-PSYCHIQUES :

Sont généralement attribués à l'isoniazide ou à l'éthionamide dans l'association.

6) LES TROUBLES HÉMATOLOGIQUES :

Le tableau hématologique périphérique chez le tuberculeux pulmonaire traité par le pyrazinamide a été décrit par DE SIMONI, FANTOLI et BISSETI [99]. Il s'agit d'une anémie en général modérée avec diminution de l'hémoglobine ; cette hypochromie est variable. Cette anémie est plus ou moins longue à s'installer et régresse lentement après l'arrêt du traitement. La série blanche est accessoirement touchée sans modifications du rapport des éléments la composant.

MAC CURDY, DONHOVE et MAGOVERN [71], poussant les investigations, pratiquent une ponction sternale.

La moelle est peu modifiée, mais présente un score sidéroblastique élevé.

L'anémie est plus importante et hypochrome.

Le fer sérique est élevé et la capacité de saturation est abaissée.

Ce type d'anémie est réversible.

II. — LE MORPHAZINAMIDE

Nous serons beaucoup plus bref ; en général, le morphazinamide possède la réputation d'être moins toxique, ce qui ne veut pas dire qu'il ne détermine pas d'intolérance. Ces intolérances sont du même type que celle du pyrazinamide, seule la fréquence varie.

TODOROFF [103], sur 20 malades, fait état de 15 cas présentant des troubles digestifs à type de pyrosis, d'acidité, de nausées, vomissements. Trois de ces malades présentent une hyperexcitabilité : 2 fois des éruptions cutanées prurigineuses ; 2 fois des épisodes hémoptiques modérés.

D'après BRAQUET [20] :

Un groupe de dix-huit auteurs totalisant 1.121 malades, déclarent la tolérance bonne... sans autres précisions.

Un autre groupe d'auteurs, avec 1.022 observations, totalisent 123 accidents ; le type et la fréquence de chacun n'est pas précisé.

Pour 1.075 malades, le nombre d'intolérances relevées est de 129, soit 12 % ; elles se sont révélées bénignes :

- 60 fois, il s'agit de troubles fonctionnels ;
- 5 ictères, soit 4,7 pour 1.000 ;
- les troubles nerveux ont été signalés 6 fois ;
- les transaminases se sont révélées 19 fois élevées, dont 2 fois au cours d'un ictère.

FOUQUET [49] signale qu'un malade ayant présenté un ictère dû au pyrazinamide a très bien supporté le morphazinamide par la suite. Il rapporte 3 cas de douleurs articulaires.

DE PALMA [84, 85] a constaté une hématurie microscopique qu'il impute à la drogue.

LONGARATO [68] ne note aucun accident hépatique, même parmi ces malades éthyliques.

DE PALMA [85] et BRAQUET [20] n'ont pas observé de manifestations hépatiques.

Selon MARIANI [78], le morphazinamide pourrait même améliorer les fonctions hépatiques. Mais parmi ses sujets, au nombre de 40, 2 fois la B.S.P. a été perturbée et 1 fois les transaminases augmentées.

ZIERSKI [108, 109] donne des résultats voisins pour deux séries de 28 malades : l'une traitée par le morphazinamide avec 2 cas de souffrance hépatique ; l'autre par le pyrazinamide (3 cas).

LAMY [65], sur 28 cas, a observé une seule fois une augmentation des transaminases.

Par contre, les incidents mineurs sont fréquemment signalés, surtout l'intolérance digestive, ainsi que les manifestations cutanées et les douleurs ostéo-articulaires.

Pour CURATOLO [33] et MARIANI [78], le morphazinamide entraverait l'excrétion de l'acide urique au niveau des tubules rénaux ; cette hyperuricémie se verrait dans 40 % des cas, elle est précoce et constante.

SABOUNTCHI [95], pour 30 malades, note :

- 4 cas de troubles digestifs, soit 13,3 % ; une seule fois cette intolérance a motivé l'arrêt du traitement ;
- ictère : 1 cas, soit 3,3 % ; ictère avec augmentation des transaminases, brutal, apyrétique ; la piazzoline a été reprise sans incidents ;
- 1 cas d'élévation des transaminases associée à des douleurs de l'hypochondre droit : 3,3 % ;
- hyperuricémie : 16 cas, soit 53,3 %, sans troubles urinaires ni douleurs ostéo-articulaires.

CONCLUSIONS

Le pyrazinamide et le morphazinamide possèdent une action antibacillaire puissante et certaine.

Les études préliminaires *in vitro* et *in vivo* laissèrent supposer une action radicale.

La toxicité du produit sur l'animal de laboratoire se manifestait à des doses très élevées, sans aucun rapport avec les doses thérapeutiques chez l'homme.

Les premiers essais se révélèrent encourageants sur le plan thérapeutique, mais la toxicité ou le rapport action thérapeutique obtenu-effets toxiques mettaient un frein sérieux à son emploi, d'autant qu'à l'époque de nouvelles drogues, toutes aussi actives, si ce n'est plus, et moins toxiques, faisaient apparition dans l'arsenal thérapeutique.

Des différents auteurs, les pourcentages de réussite ou d'échecs varient de l'un à l'autre, ainsi que les conclusions. Cela provient de la diversité des séries, de la diversité des lésions, de leur ancienneté et organisation, des traitements antérieurs et de la capacité du bacille à acquérir aussi une résistance.

Dans les formes récentes non encore traitées, l'effet thérapeutique est spectaculaire et la tolérance serait plus grande : tous les auteurs sont unanimes sur ce point.

Pour les formes chroniques, la divergence est plus nette. Les séries ne sont plus homogènes et à chaque école appartient ses critères. En général, l'action obtenue n'est pas négligeable ; elle l'est d'autant moins que les autres drogues avaient perdu leur efficacité. Les résultats obtenus tant par le pyrazinamide que par le morphazinamide, ne sont pas tellement dissociables.

Pour la toxicité, il en est autrement. Le pyrazinamide serait beaucoup plus toxique en général que le morphazinamide. Il faut replacer les produits dans leur contexte et dans le temps. Le pyrazinamide a été découvert le premier. C'est justement à cause de son action toxique que le morphazinamide a été synthétisé.

Dans un premier temps, il a fallu étudier la toxicité du pyrazinamide ; dans un deuxième temps, édicter les règles d'emploi et les mesures de surveillance du produit pour en atténuer les effets nocifs. Le morphazinamide venant *a posteriori*, bénéficia largement des connaissances acquises avec le pyrazinamide, d'autant que la méfiance était plus grande.

Ainsi, entre les premiers essais avec le pyrazinamide et les derniers, les pourcentages d'effets nocifs, voire mortels ou imputés comme tels, ont régressé de plus des trois quarts.

L'écart avec le morphazinamide est moins grand. De plus, le morphazinamide agissant par le pyrazinamide qu'il libère (la morpholine n'a jamais été jusqu'ici un bactériostatique) contient à dosage égal beaucoup moins de produit actif. Et malgré un sous-dosage d'un produit à l'autre, les mêmes accidents surviennent.

Il apparaît que le rapport efficacité/doses et le rapport toxicité/doses ne paraît plus justifier l'emploi des doses faibles.

Les contre-indications se sont modifiées et sans cesse élargies.

Signalons que le pyrazinamide et le morphazinamide ont été employés avec succès dans les tuberculoses extra-pulmonaires :

ZANETTI [105] pour la tuberculose rénale.

REVELLI [91] pour la tuberculose génitale de la femme.

LINATI [66] dans la tuberculose osseuse.

DEGLI ESPOSTI [39] : tuberculose méningée.

De toute façon, l'emploi de l'un ou l'autre nécessite une surveillance clinique, mais surtout biologique constantes.

LES OBSERVATIONS

Sont publiées les observations résumées de 350 malades de grande majorité de sexe masculin.

Dans le service de Monsieur le Professeur J.-P. LEMERCIER, le malade à son entrée est mis en observation quelques jours pendant lesquels est pratiqué un bilan complet :

- 1° Anamnétique, clinique avec recherche des signes de dissémination et de tares associées.
- 2° Examens d'expectoration selon la technique suivante :
 - sept examens en cinq jours avec lavage bronchique et deux tubages gastriques à jeun ; examens directs, cultures et antibiogramme complet.
- 2° Examen radio-tomographique pulmonaire.
- 4° Signes de diffusion : fond d'œil, examen oto-rhino-laryngologique, organes génito-urinaires, ponction lombaire.

Une fois l'examen complet avec ses résultats bactériologiques, le traitement est mis en route avec possibilité de remaniement selon les données de l'antibiogramme.

Tous les mois sont pratiqués : un simple examen d'expectoration et un cliché radiologique, outre la surveillance habituelle de la feuille de température avec vitesse de sédimentation, etc.

Tous les trois mois, un grand bilan à peu près identique au bilan d'entrée, exceptés les signes de diffusion s'ils se sont avérés négatifs.

Les malades n'ont pas été sélectionnés en vue de pratiquer des séries.

Dans les quatre établissements, tous les cas de traitement par le pyrazinamide ont été pris, sauf exception de trop court traitement ne permettant aucune interprétation de l'évolution (exception des intolérances).

Il s'agit pour la plupart des malades d'anciens tuberculeux. Nous n'employons pas le mot de chronique en fonction de la durée du traitement précédent, car certains malades n'ont eu que sept-huit mois de traitement irrégulier et, lorsqu'ils sont réhospitalisés, le remaniement des lésions est tel qu'elles sont plus graves que celles de certains malades traités sérieusement dix-huit mois et présentant une rechute accidentelle.

Les doses de pyrazinamide ou de morphazinamide varient de 1,50 à 3 g/j, soit en mg/kg pour les cas extrêmes de 25 à 85 mg/kg, la dose moyenne est de 40-60 mg/kg.

Les observations proviennent de quatre établissements :

- 1° Centre hospitalier de Rouen, service de pneumo-phtisiologie.
- 2° Sanatorium : de Oissel ; de la Musse ; du Grand-Lucé.

Ces observations ont été refondues, afin de les présenter sous un même plan :

- a) Antécédents avant l'hospitalisation.
- b) A l'entrée : clinique ; bactériologie ; radiologie.
- c) Traitements.
- d) A la sortie : clinique ; bactériologie ; radiologie.
- e) Tolérance, clinique et biologique.
- f) Eléments chiffrés biologiques.
- g) Dose et durée du traitement par le pyrazinamide (ou morphazinamide).

Chaque établissement n'ayant pas les mêmes méthodes, certains se basent pour suivre l'évolution :

- sur la surveillance bactériologique plus que radiologique ;
- d'autres sur la surveillance radiologique.

Il aurait été indispensable de donner tous les examens, en fait :

- 1° Pour la bactériologie, seuls les examens indispensables ont été mentionnés : bacilloscopie positive entend présence de bacille tuberculeux soit à l'examen direct, soit à la culture ; bacilloscopie négative entend absence de bacille aux cultures ; dans ce cas, on ne tient pas compte de l'examen direct.
- 2° Pour la radiologie, les descriptions sont courtes, les schémas viennent appuyer une évolution particulière.

Les signes de tolérance ne font pas l'objet de description clinique. Ce chapitre sera abordé lors de la discussion avec renvoi aux observations si nécessaire.

Au point de vue clinique, les descriptions sont des plus simples, sous-entendant :

- état altéré : fatigue, inappétence, perte de poids, fébricule ;
- état précaire : asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre.

Les signes pulmonaires ne sont mentionnés que si leur intensité donne une note particulière au tableau clinique.

CLASSIFICATION DES OBSERVATIONS

Elle est rendue nécessaire du fait de la diversité des observations. Quatre grands chapitres :

- 1° Observations comprenant les différentes associations.
- 2° Intolérance ayant motivé l'arrêt du traitement.
- 3° Ictère quelle que soit la cause, la date de survenue par rapport au traitement par le pyrazinamide.
- 4° Autres.

Premier chapitre

Les observations sont classées selon les antibiotiques associés :

- monothérapie ;
- bithérapie ;
- trithérapie ;
- plus de trois antibiotiques.

L'ordre de classement des antibiotiques est le suivant :

- isoniazide (I.N.H.) ;
- éthionamide (1314) ;
- streptomycine (SMY.) ;
- cyclosérine (cycl.) ;
- kanamycine (kana.) ;
- viomycine (vio.) ;
- P.A.S.

TABLEAU VII

CLASSIFICATION DES OBSERVATIONS	
Le pyrazinamide étant le dénominateur commun il n'est pas mentionné	
Monothérapie	1 à 3
Bithérapie	4 à 58
Isoniazide	4 à 12
Ethionamide	13 à 25
Streptomycine	26 à 30
Cyclosérine	31 à 32
Kanamycine	33 à 40
Viomycine	41 à 54
PAS	55 à 58
Trithérapie	59 à 198
Isoniazide - Ethionamide	56 à 66
Isoniazide - Streptomycine	67 à 90
Isoniazide - Kanamycine	91 à 103
Isoniazide - Viomycine	104 à 118
Isoniazide - PAS	119 à 129
Ethionamide - Streptomycine	130 à 131
Ethionamide - Cyclosérine	132 à 153
Ethionamide - Kanamycine	154 à 165
Ethionamide - Viomycine	166 à 172
Ethionamide - PAS	173 à 178
Streptomycine - PAS	179 à 184
Streptomycine - Viomycine	185 à 186
Cyclosérine - Viomycine	187 à 190
Autres associations	191 à 198
Polythérapie	199 à 249
Isoniazide - Ethionamide - X ...	199 à 217
Isoniazide - Streptomycine - X .	218 à 231
Ethionamide - Streptomycine - X .	232 à 239
Autres associations	240 à 249
Intolérances	250 à 331
Pyrazinamide seul	250 à 253
Isoniazide	254 à 261
Isoniazide - Ethionamide	262 à 279
Isoniazide - Streptomycine	280 à 307
Viomycine - Kanamycine	308 à 311
PAS	312 à 316
Ethionamide - X	317 à 327
Autres	328 à 331
Ictères	332 à 344
Autres	345 à 351

I. — MONOTHERAPIE

OBSERVATION PRINCEPS DE CETTE THESE

• OBS. N° 1 : Monsieur R..., 22 ans

Longue histoire tuberculeuse remontant à l'âge de neuf ans par une péritonite tuberculeuse en 1947, suivie d'une pleurésie tuberculeuse bilatérale en 1948.

En 1958, à l'âge de dix-huit ans, tuberculose excavée à droite traitée par streptomycine, P.A.S. et isoniazide. De 1957 à 1958, au cours de ce traitement, exérèse du lobe supérieur droit et du Nelson complétée par une thoracoplastie de Bjork.

En juillet 1960, nouvelle rechute traitée par isoniazide, streptomycine, éthionamide et cyclosérine.

A son entrée, le 7 octobre 1960 :

- L'état général est médiocre avec amaigrissement important : poids 52,700 kg pour 1,79 m. La température est élevée, la vitesse de sédimentation accélérée. L'expectoration est purulente et abondante. Il existe des troubles digestifs où domine la diarrhée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, image claire du sommet, pyothorax avec images poly-excavées et nombreux niveaux liquides ; à gauche, nodules de projection sous-claviculaire externe.



Le traitement comprend isoniazide, éthionamide et viomycine. On obtient une légère amélioration, ce qui permet de pratiquer, le 14 février 1961, une pleuro-pneumonectomie droite, puis le 18 avril 1961, une héli-thoracectomie droite.

A ce moment, les bacilloscopies se sont négativées temporairement et les lésions du poumon gauche sont en régression.

En juillet 1961, nouvelle poussée :

- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, à l'isoniazide, au P.A.S., à l'éthionamide, à la cyclosérine et une sensibilité diminuée à la viomycine.

- Radiologiquement, il existe une caverne de projection sous-claviculaire gauche.

Le traitement comprend : morphazinamide, 3 c/j, viomycine et terramycine (septembre 1961).

A sa sortie, en août 1962 :

- L'état général est assez bon, la vitesse de sédimentation sub-normale.
- Les bacilloscopies sont négativées depuis décembre 1961.
- Radiologiquement, progressivement la caverne a diminué pour disparaître complètement.

Ce malade est suivi régulièrement et n'a pas présenté jusqu'en 1967-1968 de nouvelle rechute.

La tolérance a été bonne.

Taux de prothrombine : 31.50.88.98.88.76.58.

Dose totale : 485,50 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 9 mois.

• OBS. N° 2 : Monsieur G..., 59 ans

Tuberculose bilatérale découverte en 1953 chez un homme ayant des antécédents de pleurésie droite. Il est traité par P.A.S., isoniazide un an. Puis cures discontinues où il reçoit les mêmes antibiotiques, de la cyclosérine, de la viomycine sans amélioration jusqu'en 1965.

A son entrée :

- L'état général est très altéré, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à tous les antibiotiques.
- Radiologiquement, volumineuse cavité du sommet droit avec niveau liquide.

Le traitement comprend : pyrazinamide, 4 c/j ; isoxyl (treize mois).

A son décès :

- Les bacilloscopies se sont négativées temporairement cinq mois, puis épisodiquement.
- Radiologiquement, diminution de volume de la cavité.

Nombreux épisodes de surinfection ; au cours de l'un d'eux, le malade décède dans un tableau d'asphyxie.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 775 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 13 mois.

• OBS. N° 3 : Monsieur L..., 42 ans

Tuberculose pulmonaire droite découverte à la suite d'une altération de l'état général en 1959, traitée sept mois par P.A.S., isoniazide, streptomycine, puis cinq mois par P.A.S., isoniazide et éthionamide, puis à domicile par P.A.S. et isoniazide quelques mois, et enfin sept mois par kanamycine, P.A.S., isoniazide.

A son entrée, en avril 1963 :

- L'état général est très altéré avec fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement, accélération de la vitesse de sédimentation. L'intervention projetée est différée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'éthionamide, streptomycine, isoniazide, viomycine, P.A.S. et kanamycine.
- Radiologiquement, à droite, le poumon est détruit par de multiples cavités avec niveaux liquides. A gauche, nodules du sommet.

Le traitement va comprendre : éthionamide, quelques grammes car intolérance ; kanamycine, 28 g, intolérance ; morphazinamide seule, 5 c/j, trois mois.

Il est transféré pour lobectomie fin août.

- Les bacilloscopies se seront négativées temporairement en un mois.
- Radiologiquement, peu d'amélioration, mais cependant on note des cavernes plus nettes, à parois mieux dessinées.

La tolérance est bonne, l'état général restant précaire.

Dose totale : 120 g. Dose journalière : 2,50 g/j. Durée : 3 mois.

II. — BITHERAPIE

Association pyrazinamide - isoniazide

• OBS. N° 4 : Monsieur M..., 25 ans

Tuberculose pulmonaire découverte en 1949, jamais traitée.

A son entrée, le 6 novembre 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation sensiblement normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, rétraction du sommet droit avec de nombreux nodules.

Le traitement comprend : isoniazide, pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en avril 1963 :

- L'état général est identique.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, accentuation de la rétraction, densification des nodules.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 83.106.100.

Dose totale : 205 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 5 : Monsieur J..., 72 ans

Le premier épisode de tuberculose remonte à 1940 par une pleurésie droite. Jusqu'en 1956, il recevra de multiples traitements à domicile dont du P.A.S. et isoniazide en cures discontinues. En 1961, une hémoptysie signe une rechute bacillifère.

A son entrée, en décembre 1961 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives ; le bacille est résistant à la streptomycine et isoniazide.
- Radiologiquement, le sommet droit est totalement détruit par de multiples cavités et il existe une caverne au sein d'un infiltrat au tiers moyen ; à gauche, nombreuses cavités au sommet avec dissémination nodulaire.

Le traitement comprend : isoniazide, viomycine ; puis en juillet 1962 : isoniazide, terramycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 7 mars 1963 :

- Les bacilloscopies sont toujours positives, l'état général s'étant amélioré.

— Radiologiquement, on note une amélioration, mais persistance de cavités à parois plus fines dans les sommets.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 74.110.82.88.79.70.50.

Dose totale : 367 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 8 mois 1/2.

• OBS. N° 6 : Monsieur A..., 47 ans

A la suite d'une consultation pour un adénome thyroïdien, il est découvert une tuberculose pulmonaire en juillet 1963.

A son entrée, le 30 juillet 1963 :

— L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation est accélérée et la toux fréquente.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'éthionamide, P.A.S., streptomycine, et sensibilité diminuée à l'isoniazide.

— Radiologiquement, volumineuse caverne du tiers moyen droit avec niveau liquide. Association de nombreux nodules.

Le traitement comprend : isoniazide, P.A.S., éthionamide jusqu'en décembre, puis isoniazide, pyrazinamide (3 c/j) ; lobectomie le 23 avril 1964.

A sa sortie, le 11 août 1965 :

— L'état général est bon.

— Les bacilloscopies sont négatives depuis octobre 1963 (avant le pyrazinamide).

— Radiologiquement, après l'intervention, il persistait des nodules qui ont totalement régressé.

Tolérance : elle est émaillée de troubles digestifs mineurs, de migraines et de paresthésies.

Taux de prothrombine : 100.100.68.68.100.58.75.100.

Dose totale : 277,50 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 12 mois 1/2.

• OBS. N° 7 : Monsieur B..., 64 ans

En janvier 1959, tuberculose pleuro-pulmonaire traitée dix mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 12 août 1961 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, opacités denses et homogènes du sommet ; à gauche, épaississement de la plèvre.

Le traitement comprend : jusqu'en juin 1962, isoniazide et diatox ; puis jusqu'en décembre 1963, isoniazide et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en décembre 1963 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont restées négatives.

— Radiologiquement, les images sont restées identiques.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 560 g, à raison de 3 c/j. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 18 mois.

• OBS. N° 8 : Monsieur C..., 23 ans

En 1965, tuberculose laryngée et pulmonaire traitée : P.A.S., isoniazide, streptomycine et trévintix (cinq mois); P.A.S., isoniazide, trévintix et kanamycine (deux mois); P.A.S., isoniazide, cyclosérine et kanamycine (trois mois).

A son entrée, le 23 septembre 1966 :

— L'état général est médiocre (poids : 51 kg), la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine et éthionamide.

— Radiologiquement, à droite, il existe des nodules de la moitié supérieure du champ pulmonaire. A gauche, des images bulleuses du sommet.

Le traitement comprend : kanamycine et isoniazide ; nov. morphazinamide (4 c/j), isoniazide.

A sa sortie, le 2 juin 1967 :

— L'état général est meilleur, la vitesse de sédimentation peu accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives depuis cinq mois.

— Radiologiquement, à droite, disparition presque totale des éléments nodulaires.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 52.82.70.55.60.87.

Dose totale : 400 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 9 : Monsieur G..., 63 ans

Tuberculose traitée neuf mois en 1963 par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 4 février 1964 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation peu accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, à droite, le sommet est détruit par de nombreuses cavités, et à gauche, opacités nodulaires non homogènes du sommet et de la base.

Le traitement comprend : isoniamyl et morphazinamide ou pyrazinamide (4 c/j).

A sa sortie, en mars 1965 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies se sont négativées depuis cinq mois.

— Radiologiquement, à droite, disparition de nombreuses cavernes, certaines persistent mais leurs parois sont fines. A gauche, disparition des opacités nodulaires.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 68.51.41.50.57.67.60.76.58.75.80.82.

Dose totale : pyrazinamide, 180 g ; morphazinamide, 545 g. Dose journalière : 2 g.

Durée : 12 mois 1/2.

• OBS. N° 10 : Monsieur B...

En 1955, il est traité par antituberculeux, mais on ne peut préciser la qualité ni la durée du traitement.

De janvier 1958 à juillet 1961, il reçoit P.A.S., isoniazide, streptomycine en cures régulières.

A son entrée, en juin 1963 :

- L'état général est médiocre : toux, fièvre, expectoration et accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide, streptomycine, éthionamide et P.A.S.
- Radiologiquement, infiltrats excavés étendus des sommets.

Le traitement comprend : isoniazide, P.A.S., streptomycine pendant trois mois ; puis isoniazide, cyclosérine, kanamycine jusqu'en juillet 1964.

A ce moment, il fait une méningite tuberculeuse traitée par : streptomycine, pyrazinamide (5 c/j) pendant deux mois ; isoniazide, pyrazinamide pendant six mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies se sont négativées temporairement.
- Radiologiquement, les lésions sont en régression mais restent très évolutives. La méningite a guérie en deux mois, mais à la fin du séjour se développe une sclérose en plaques.

La tolérance est bonne, les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 590 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 11 : Monsieur O..., 42 ans

Tuberculose évoluant depuis de nombreuses années, les traitements étant interrompus par intempérance. Aurait reçu P.A.S., isoniazide, streptomycine neuf mois en une première cure, puis kanamycine et morphazinamide six mois. Sorti avec un traitement de consolidation, il ne le poursuit pas.

A son entrée, en juin 1966 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont positives ; il est résistant au P.A.S., isoniazide, streptomycine.
- Radiologiquement, infiltrats des sommets avec, à droite, une caverne.

Le traitement comprend : isoniazide, pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie, en septembre 1966 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, régression de l'infiltrat ; la caverne diminue de taille de plus de la moitié, ses parois deviennent nettes et, à gauche, régression totale de l'infiltrat.

La tolérance est bonne, les transaminases montrent un pic à 2,43 pour les T.G.P., mais elles ne sont pas régulièrement dosées.

Dose totale : 150 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 12 : Madame H..., 26 ans

Tuberculose évoluant depuis dix ans. Les traitements sont irréguliers et non suivis. Le dernier comprenait isoniazide et morphazinamide à domicile.

Aggravation avec hémoptysie au cours d'une grossesse.

A son entrée :

- L'état général est lamentable : hémoptysies, toux, fièvre et accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide, P.A.S., streptomycine et éthionamide.
- Radiologiquement, à droite, opacités denses bien limitées du sommet ; à gauche, nombreuses cavernes détruisant le poumon.

Le traitement comprend : pyrazinamide et isoniazide avant l'accouchement (quatre mois) ; pyrazinamide et viomycine ensuite (quatre mois).

A sa sortie :

- L'état général est meilleur, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, petite amélioration suivie après l'accouchement d'une aggravation avec caverne et, à gauche, l'état reste inchangé.

Un pneumo-péritoine permet une petite amélioration.

La tolérance est bonne.

Poids : 54,300 - 55,200 - 54,600 - 52,100 kg.

V.S. : 45-52, 60-87, 108-130.

T.G.O. : 0,30 - 0,15 - 0,60 - 1,25 - 0,95 - 0,30 - 0,30 - 1,10 - 1,40.

T.G.P. : 1,00 - 0,30 - 0,90 - 1,55 - 0,45 - 0,90 - 0,75 - 1,20 - 1,90.

Dose totale : 720 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 8 mois.

Association pyrazinamide - éthionamide

• OBS. N° 13 : Monsieur V..., 39 ans

En 1953, premier épisode de tuberculose pulmonaire traitée huit mois par isoniazide et streptomycine, puis un an par de l'isoniazide seul.

En 1960, le bacille est résistant à l'isoniazide et il reçoit P.A.S., streptomycine, kanamycine pendant six mois.

En 1961, streptomycine seule quelques mois, puis P.A.S., isoniazide et streptomycine deux mois.

A son entrée, le 3 avril 1962 :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation est très accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, isoniazide et P.A.S.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat nodulaire non homogène du sommet et, à gauche, caverne de projection rétro-claviculaire au sein d'un infiltrat non homogène occupant les deux tiers supérieurs du champ pulmonaire.

Le traitement comprend éthionamide, terramycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en août 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives (depuis trois mois).

— Radiologiquement, persistance de quelques nodules en voie de calcification à droite, et à gauche, diminution de la caverne de plus de moitié, ainsi que l'infiltrat.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 203 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 5 mois.

Taux de prothrombine : 45.93.52.

• OBS. N° 14 : Monsieur O..., 62 ans

Tuberculose pulmonaire découverte en 1962, traitée trois mois par P.A.S., isoniazide, streptomycine, puis quelques mois par isoniazide seul.

A son entrée, le 23 janvier 1963 :

— L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, macro-nodules du sommet avec épaissement de la plèvre apicale ; à gauche, quelques nodules de l'apex. Il n'y a pas de perte de substance.

Le traitement comprend : P.A.S., éthionamide. En avril : éthionamide, pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 4 octobre 1963 :

— L'état général est en reprise, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont restées négatives.

— Radiologiquement, régression imparfaite des nodules et, à gauche, quelques calcifications.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 80.100.90.88.

Dose totale : 190 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 15 : Monsieur L..., 45 ans

En 1951, tuberculose pulmonaire gauche grave. Pneumothorax en 1951, entretenu jusqu'en 1956. Reçoit P.A.S., isoniazide et streptomycine.

De juin 1952 à décembre 1954, pyopneumothorax avec les mêmes antituberculeux. Les bacilloscopies sont épisodiquement positives.

En janvier 1962, rechute, et reçoit isoniazide et streptomycine jusqu'à son entrée.

A son entrée, le 7 septembre 1962 :

— L'état général est médiocre avec amaigrissement, fièvre ; la vitesse de sédimentation est élevée.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, isoniazide et P.A.S.

— Radiologiquement, à droite, nombreux nodules apicaux et sous-claviculaires, et à gauche, pachy-pleurite et décollement du sommet ; dans le reste du poumon, nombreuses cavités et fistule pleurale.

Le traitement comprend : éthionamide et isoniazide jusqu'en janvier 1963 ; puis éthionamide et pyrazinamide (3 c/j). Pleuro-pneumonectomie totale le 13 février 1963.

A sa sortie, en juillet 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies se sont négativées en avril 1963.
- Radiologiquement, à droite, régression des éléments du sommet, persistance d'un groupe de nodules denses et bien limités en voie de calcification ; à gauche, séquelles de l'intervention.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 72.70.68.

Dose totale : 250,50 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 16 : Monsieur B..., 50 ans

Tuberculose bilatérale plus importante à gauche traitée par P.A.S., isoniazide, streptomycine pendant quinze mois.

A son entrée, le 21 septembre 1962 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat de projection axillaire, et à gauche, infiltrat de la moitié supérieure du champ pulmonaire avec deux cavernes.

Le traitement comprend : streptomycine, viomycine, éthionamide ; en décembre : éthionamide et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 6 juin 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, disparition des cavités et régression des nodules.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 80.55.72.88.

Dose totale : 305 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 17 : Monsieur Da S..., 28 ans

En 1956, tuberculose pulmonaire traitée un an par P.A.S., isoniazide et streptomycine, puis six mois par P.A.S. et streptomycine.

Rechute en 1966 traitée par éthionamide et pyrazinamide (6 c/j) pendant trois mois.

A son entrée, le 3 juin 1966 :

- L'état général est bon, mais on note une asthénie, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, caverne du lobe inférieur au sein d'un infiltrat.

Le traitement comprend : éthionamide et morphazinamide (4 c/j).

A sa sortie, le 31 août 1967 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, disparition de la caverne et de l'infiltrat.

La tolérance est marquée par des troubles psychiques : mélancolie et excitation.

Dose totale : 820 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 14 mois.

• OBS. N° 18 : Monsieur G..., 24 ans

Tuberculose du sommet droit et gauche traitée quatorze mois par P.A.S., isoniazide, streptomycine. En 1967, rechute après une longue période sans surveillance.

A son entrée :

- L'état général est médiocre : fièvre, toux, expectoration hémoptoïque, dyspnée, éthyisme associé.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat non homogène du sommet et dissémination nodulaire des deux tiers inférieurs du champ ; à gauche, volumineux complexe cavitairé du sommet et nodules sous-jacents.

Le traitement comprend : pyrazinamide et éthionamide (la cyclosérine est contre-indiquée).

A sa sortie :

- L'état général reste précaire, mais les signes pulmonaires s'amendent.
- Les bacilloscopies restent positives.
- Radiologiquement, amélioration incomplète avec régression des infiltrats et des cavernes.

La tolérance est marquée par des myalgies et arthralgies.

Poids : 49 - 47,600 kg.

V.S. : 38-63, 42-69, 26-65, 65-108.

T.G.O. : 0,45 - 0,25 - 0,20 - 0,30 - 0,45 - 0,35.

T.G.P. : 0,30 - 0,25 - 0,50 - 0,90 - 0,30 - 0,25.

Dose totale : 270 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 19 : Madame L..., 39 ans

En 1953, tuberculose rénale nécessitant une néphrectomie, puis un traitement par P.A.S., isoniazide, streptomycine (dix mois). En 1966, tuberculose pulmonaire.

A son entrée :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives ; le bacille ne présente pas de résistance.
- Radiologiquement, à droite, deux images de perte de substance de projection sous-claviculaire, et à gauche, infiltrat excavé de la moitié supérieure du champ pulmonaire.

Le traitement comprend : pyrazinamide et éthionamide.

A sa sortie :

- L'état général reste précaire, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis trois mois.
- Radiologiquement, à droite, régression de l'infiltrat, la caverne persiste petite et finement cerclée ; à gauche, disparition de la caverne.

La tolérance est bonne.

Poids : 44,300 - 46,600 - 49,200 - 51,300 kg.

V.S. : 14-30, 36-45, 2-4, 6-17.

T.G.O. : 0,90 - 0,50 - 0,50 - 1,35 - 0,40 - 0,40 - 0,90 - 0,40.

T.G.P. : 0,90 - 0,40 - 0,55 - 0,40 - 1,70 - 0,30 - 0,35 - 0,45.

Dose totale : 360 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 20 : Monsieur D..., 47 ans

En 1964, pleurésie séro-fibrineuse traitée un an par P.A.S. et isoniazide.

En 1967, reprise de l'épanchement et image pulmonaire anormale.

A son entrée :

- L'état général est très altéré avec adynamie, fièvre.
- Les bacilloscopies sont positives, le bacille ne présente pas de résistance.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat excavé du sommet et épanchement pleural ; à gauche, infiltrat excavé de la base.

Le traitement comprend : pyrazinamide et éthionamide.

A sa sortie :

- L'état général est meilleur, la vitesse de sédimentation est peu accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis deux mois.
- Radiologiquement, disparition des images de cavernes, mais persistance des infiltrats.

La tolérance est bonne, les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 350 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 21 : Monsieur G..., 40 ans

Tuberculose pulmonaire connue depuis quatorze ans et traitée en cures discontinues par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée :

- L'état général est très altéré, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et il n'existe pas de résistance.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat étendu de projection axillaire ; à gauche, nombreuses opacités dont certaines sont excavées des 2/3 supérieurs du poumon.

Le traitement comprend : pyrazinamide, éthionamide.

- L'état général s'améliore, la vitesse de sédimentation est sub-normale.
- Les bacilloscopies se négativent temporairement.
- Radiologiquement, à droite, nettoyage complet de l'infiltrat et des cavernes ; à gauche, persistance de cavernes à parois bien limitées.

La tolérance est marquée par des althralgies et paresthésies des extrémités.

Poids : 62 - 67 - 70 - 71 - 75 - 76 kg.

V.S. : 40-60, 18-48, 29-70, 10-22, 13-30.

T.G.O. : 0,75 - 0,60 - 0,95 - 1,35 - 0,60 - 0,30 - 0,50 - 0,80 - 2,00 - 0,30.

T.G.P. : 0,30 - 1,20 - 0,40 - 0,35 - 0,85 - 0,40 - 0,50 - 0,60 - 1,65 - 0,50.

Dose totale : 450 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 22 : Monsieur A..., 37 ans

Tuberculose évolutive depuis une vingtaine d'années, ayant fait de multiples séjours hospitaliers où il a reçu P.A.S., isoniazide, streptomycine, éthionamide, cyclosérine, viomycine en différentes associations, puis thoracoplastie droite et gauche. Son expectoration n'a jamais pu être stérilisée.

A son entrée :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.

- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, isoniazide et P.A.S.
- Radiologiquement, à droite, sous la thoracoplastie, des opacités floues en voie d'excavation, et à gauche, un infiltrat étendu excavé du sommet.

Le traitement comprend : pyrazinamide, éthionamide, puis pyrazinamide, isoniazide ou éthambutol.

A sa sortie :

- L'état général s'améliore, la vitesse de sédimentation est sub-normale.
- Les bacilloscopies restent positives.
- Radiologiquement, les cavernes diminuent, leurs parois deviennent plus fines, les infiltrats ne régressent que très peu.

La tolérance clinique est bonne.

T.G.O. : 1,30 - 1,35 - 0,95 - 0,40.

T.G.P. : 0,60 - 0,75 - 0,30 - 0,50.

Puis elles restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 642 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 23 : Monsieur P..., 50 ans

En 1954, première atteinte tuberculeuse traitée trois mois par P.A.S., isoniazide, streptomycine, puis un an à domicile par P.A.S., isoniazide.

En 1959, les mêmes antibiotiques pendant quatre mois, puis du 8 février 1961 au 24 novembre 1961. Pas d'isoniazide et streptomycine. De novembre 1961 à janvier 1963, pasalca et isoniazide à domicile.

A son entrée, le 5 février 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, la moitié supérieure du champ pulmonaire est occupée par des nodules de différentes tailles, et à gauche, opacités non homogènes de projection axillaire.

Le traitement comprend : éthionamide et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie, le 30 août 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont toujours négatives.
- Radiologiquement, à droite, disparition de tous les éléments nodulaires, et à gauche, calcifications.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 100.90.85.90.76.72.88.

Dose totale : 405 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 24 : Monsieur L..., 66 ans

Tuberculose pulmonaire traitée de mars 1954 à mars 1956 par P.A.S., isoniazide, streptomycine, puis du 27 octobre 1962 au 18 juillet 1963 par isoniazide et streptomycine chez un homme présentant une artérite des membres inférieurs.

A son entrée, le 18 janvier 1964 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation accélérée.

- Les bacilloscopies sont positives, il s'agit d'un bacille atypique scotochromogène sensible uniquement à cyclosérine, viomycine et streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, image réticulée, et à gauche, le sommet est poly-excavé avec des nodules et rétracté.

Le traitement comprend :

Ethionamide, viomycine et diatox.

En février, éthionamide, diatox, pyrazinamide (6 c/j).

Puis isoniazide, streptomycine, pyrazinamide (6 c/j).

En août, isoniazide (6 c/j), pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie, le 9 mai 1964 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont négatives depuis avril.

— Radiologiquement, l'image droite est identique, et à gauche, régression totale des nodules et incomplète des cavités.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 79.80.78.72.80.80.88.62.100.90.84.86.100.72.76.50.

Dose totale : 550 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 25 : Monsieur B..., 27 ans

En 1959, tuberculose pulmonaire bilatérale traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant seize mois. En 1966, rechute.

A son entrée :

— L'état général est altéré : fièvre, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives, le bacille ne présente pas de résistance.

— Radiologiquement, à droite, infiltrat micro-nodulaire de la moitié supérieure du champ pulmonaire avec une caverne, et à gauche, infiltrat excavé du sommet.

Le traitement comprend : pyrazinamide et éthionamide.

A sa sortie :

— L'état général s'améliore, la vitesse de sédimentation est peu accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, à droite, l'image cavitaire a disparu, ainsi que les opacités nodulaires ; à gauche, persistance d'une caverne à parois peu épaisse et régression des opacités nodulaires.

La tolérance clinique et biologique est bonne.

Dose totale : 272 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 3 mois.

Association pyrazinamide - streptomycine

• OBS. N° 26 : Monsieur L..., 38 ans

Tuberculose bilatérale découverte par un examen systématique traitée un mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

N.B. : ictère en Indochine avec paludisme et amibiase.

A son entrée, le 13 août 1963 :

- L'état général est médiocre ; poids : 56 kg ; la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et la sensibilité à la streptomycine, isoniazide, éthionamide et P.A.S. du bacille est diminuée.
- Radiologiquement : grosses masses nodulaires disséminées dans les champs pulmonaires.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine, isoniazide.

En décembre : streptomycine et morphazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en mars 1964 :

- L'état général est bon ; poids : 61,500 kg ; la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis décembre.
- Radiologiquement, nettoyage incomplet des masses qui sont restées homogènes.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 89.100.64.100.

Dose totale : 182 g. Dose journalière : 0,50 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 27 : Monsieur M..., 36 ans

1965 : tuberculose traitée par P.A.S., streptomycine, isoniazide, puis lobectomie supérieure droite au bout d'un an.

A son entrée, pour complément de cure :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement : séquelles de l'intervention.

Le traitement comprend : streptomycine, morphazinamide pendant cinq mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, l'aspect reste inchangé.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 285 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 28 : Monsieur B..., 43 ans

Lobectomie inférieure et moyenne droite pour tuberculose ganglio-bronchique avec suppuration pleurale et fistule bronchique dans les suites opératoires.

A son entrée, le 3 mai 1963 :

- L'état général est satisfaisant, la vitesse de sédimentation normale.
 - Les bacilloscopies sont négatives.
 - Radiologiquement, à droite, séquelles et épaissement de plèvre après l'intervention, et à gauche, pas de lésions parenchymateuses.
- Il est à noter une impotence fonctionnelle par arthralgies.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide, streptomycine.

Le 10 mai : crise comitiale, arrêt de l'isoniazide.

Juillet : streptomycine, diatox et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 6 décembre :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, l'aspect est inchangé.

La tolérance est marquée par des troubles psychiques, mélancolie et agressivité en octobre. Pas de taux de prothrombine.

Dose totale : 230 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 5 mois 1/2.

• OBS. N° 29 : Monsieur M..., 31 ans

Tuberculose bilatérale traitée de juillet à septembre 1962 par P.A.S., isoniazide et éthionamide.

A son entrée, le 23 septembre 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont positives, il n'y a pas de résistance.
- Radiologiquement, à droite, macro-nodules du sommet, et à gauche, nodules épars du sommet parfois non homogène.

Le traitement comprend : P.A.S., éthionamide et isoniazide.

A partir de décembre : isoniazide, streptomycine et pyrazinamide (6 c/j).

En avril 1963 : streptomycine, pyrazinamide (6 c/g).

A sa sortie, le 28 juin 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, nettoyage complet à droite, et persistance à gauche de quelques opacités denses.

La tolérance est bonne, à noter un épisode convulsif en avril, mis sur le compte de l'isoniazide.

Taux de prothrombine : 80.64.96.75.87.

Dose totale : 552 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 30 : Monsieur V..., 56 ans

Dépistage d'une tuberculose pulmonaire en 1961 traitée six mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 7 décembre 1962 :

- L'état général est médiocre : fièvre et accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, les sommets sont détruits par de multiples cavernes et infiltrats nodulaires des tiers moyens.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide, médrolo.

Juillet 1963 : streptomycine, pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en mars 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies se sont négativées : positives en juin et octobre.
- Radiologiquement : régression des cavernes dont les parois deviennent denses et fines, disparition des infiltrats.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 64.89.92.88.95.84.100.78.100.57.55.

Dose totale : 400 g. Dose journalière : 1,5 g. Durée : 9 mois.

Association pyrazinamide - cyclosérine

• OBS. N° 31 : Monsieur A..., 60 ans

En 1954, tuberculose traitée irrégulièrement à domicile, faisant l'objet d'une thoracoplastie en 1955.

En 1957, traitement : P.A.S., isoniazide, streptomycine, puis caverne sous la thoracoplastie pendant deux ans.

En 1963, isoniazide, éthionamide, morphazinamide pendant un an.

A son entrée :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation peu accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide, l'éthionamide, streptomycine, P.A.S.
- Radiologiquement, grosse caverne sous la thoracoplastie et éléments nodulaires à droite.

Le traitement comprend :

Morphazinamide (4 c/j), kanamycine (huit mois).

Cyclosérine, viomycine (huit mois).

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis cinq mois.
- Radiologiquement, la caverne a régressé de plus de la moitié ; les nodules ont disparu.

Le malade refuse la lobectomie.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 450 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 32 : Monsieur F..., 37 ans

En 1962, il est traité pour une tuberculose pulmonaire pendant six mois par P.A.S., isoniazide, puis à domicile par de l'isoniazide seul pendant une période indéterminée.

En 1967, rechute.

A son entrée :

- L'état général est altéré avec dyspnée, fièvre, accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille ne présente pas de résistance.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat excavé du sommet et infiltrat de la base ; à gauche, infiltrat du sommet avec deux cavernes et dissémination nodulaire de la moitié supérieure du champ.

Le traitement comprend pyrazinamide et cyclosérine.

A sa sortie :

- L'état général s'améliore, les signes fonctionnels régressent, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies restent positives.
- Radiologiquement, à droite, la caverne du sommet et l'infiltrat de la base ont disparu, il persiste des opacités floues du sommet ; à gauche, la caverne la plus grosse diminue de moitié, les autres disparaissent, il persiste un infiltrat péri-cavitaire.

La tolérance est marquée par des arthralgies et nausées.

Poids : 51 - 53 - 54 kg.

V.S. : 74-104, 78-105, 67-104.

T.G.O. : 0,50 - 0,50 - 1,50 - 0,90 - 0,45.

T.G.P. : 0,30 - 0,30 - 0,25 - 0,20 - 0,35.

Dose totale : 260 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 3 mois.

Association pyrazinamide - kanamycine

• OBS. N° 33 : Monsieur B..., 35 ans

Tuberculose pulmonaire traitée quelques mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine en 1961.

A son entrée, le 1^{er} juin 1962 :

- L'état général est bon et la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat de projection axillaire, et à gauche, macro-nodules du sommet avec petite caverne.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et éthionamide jusqu'en décembre, puis kanamycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 14 mars 1963 :

- L'état général reste bon, la vitesse de sédimentation reste normale.
- Les bacilloscopies sont négatives au moment de la mise en route du pyrazinamide.
- Une adénopathie cervicale se fistulise.
- Radiologiquement, persistance à gauche de quelques nodules.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 100.100.90.72.

Dose totale : 150 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 34 : Monsieur R..., 52 ans

En août 1961, découverte d'une tuberculose pulmonaire lors d'un examen systématique de médecine du travail.

A son entrée, le 29 novembre 1961 :

- L'état général est bon et la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille ne présente pas de résistance particulière.

— Radiologiquement, à droite, pas de lésions évolutives, et à gauche, opacités nodulaires non homogènes du sommet.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine jusqu'en novembre, puis kanamycine et pyrazinamide (3 c/j).

À sa sortie, le 7 juillet 1963 :

— L'état général est bon et la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives depuis juillet 1962.

— Radiologiquement, après une évolution stationnaire, on assiste à une rétraction et une disparition des éléments nodulaires.

La tolérance est bonne.

Les taux de prothrombine ne sont pas reproduits ; le malade est sous anticoagulants pour affection cardiaque.

Dose totale : 350 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 35 : Monsieur G..., 37 ans

En 1959, tuberculose pulmonaire traitée onze mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine. À la fin de ce traitement, les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant au P.A.S., *éthionamide* et *isoniazide*, mais ne se traite pas jusqu'en 1962.

À son entrée, le 20 mars 1962 :

— L'état général est médiocre : poids, 47 kg ; la vitesse de sédimentation accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, nombreux nodules du sommet et de la base, et à gauche, cavernes du sommet et du tiers moyen au sein d'un infiltrat.

Le traitement comprend : kanamycine, pyrazinamide (3 c/j).

— L'état général s'améliore, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont toujours négatives.

— Radiologiquement, régression des nodules et fermeture presque complète des cavernes.

L'interruption du traitement est prématurée.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 88.82.125.

Sort en juillet 1962.

Dose totale : 198 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 36 : Monsieur V..., 43 ans

Tuberculose à épisodes multiples dont une pleurésie bilatérale en 1954 traitée neuf mois par streptomycine et isoniazide. Puis en avril 1956, pleurésie gauche : P.A.S., isoniazide quelques mois. En 1961, rechute : traitement à domicile pendant deux ans (pasiniazide).

À son entrée, le 17 décembre 1963 :

— L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide et sensibilité diminuée à la viomycine.

— Radiologiquement, grosses séquelles pleurales droite et gauche. Le sommet droit est détruit par de multiples cavités, et à gauche, macro-nodules axillaires.

Le traitement comprend : kanamycine, pyrazinamide (3 c/j); l'éthionamide est ajouté en avril.

A sa sortie, le 5 septembre 1964 :

— L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives après avoir été négativées trois mois.

— Radiologiquement, rétraction, mais des cavernes persistent.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 60.64.58.45.50.65.42.39.

Anémie persistante à 3.800.000 hypochrome.

Dose totale : 390 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 10 mois.

• OBS. N° 37 : Monsieur B..., 40 ans

Longue histoire tuberculeuse remontant à 1946.

En 1948, tuberculose rénale traitée avec streptomycine.

En 1950, tuberculose pulmonaire traitée en cures discontinues par plusieurs associations.

A son entrée, le 9 janvier 1962 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, infiltrat étendu des sommets avec plusieurs pertes de substance.

Le traitement comprend : kanamycine, pyrazinamide (3 c/j), puis après un mois, il est ajouté de l'éthionamide.

A sa sortie, le 18 décembre 1962 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont restées négatives.

— Radiologiquement, disparition des cavernes et nettoyage presque complet des opacités nodulaires.

La tolérance est marquée par des troubles digestifs, surtout des vomissements et des crises courtes de mélancolie.

Taux de prothrombine : 100.88.110.110.

Dose totale : 423 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 11 mois.

• OBS. N° 38 : Monsieur R..., 60 ans

De 1944 à 1957, multiples traitements à domicile pour une tuberculose pulmonaire.

A son entrée, le 17 février 1962 :

— Le malade est grabataire, asthénique, fébrile, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, P.A.S., isoniazide et éthionamide.

— Radiologiquement, le poumon droit est totalement détruit par de multiples cavités et il existe un épanchement de la base. A gauche, on note un infiltrat non homogène du sommet.

Le traitement comprend : kanamycine, terramycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 6 juillet 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation reste peu accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis trois mois.
- Radiologiquement, à droite, il existe une nette amélioration, disparition de l'épanchement, régression des cavernes, mais elles persistent, leurs parois sont plus fines ; à gauche, disparition de l'infiltrat.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 100.110.82.100.82.

Dose totale : 720 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 17 mois.

• OBS. N° 39 : Monsieur D..., 46 ans

Longue histoire tuberculeuse remontant à 1953, traitée alors neuf mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine. Puis à domicile deux mois.

En décembre, pneumothorax.

En 1960, P.A.S., isoniazide, streptomycine et à domicile irrégulièrement.

En 1962, P.A.S., isoniazide, éthionamide.

En 1963-1964, viomycine, isoniazide, cyclosérine entraînant des troubles psychiques.

A son entrée, le 28 février 1964 :

- L'état général est altéré avec fièvre, la vitesse de sédimentation est très accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à gauche, lobe supérieur multi-excavé avec rétraction, déviation médiastinale.

Le traitement comprend : kanamycine et pyrazinamide (4 c/j).

A sa sortie, le 8 juin 1964 :

- L'état général est bon ; le malade est apyrétique ; la vitesse de sédimentation peu accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis deux mois.
- Radiologiquement, accentuation de la rétraction, les cavités ont disparu, persistent des opacités denses du tiers moyen en voie de calcification.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 180 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 40 : Monsieur D..., 46 ans

En 1962, il est traité pour une pleurésie tuberculeuse par P.A.S. et isoniazide. En 1963, première rechute, mais on ne peut connaître la qualité du traitement.

A son entrée, en 1964 :

- L'état général est conservé et la vitesse de sédimentation est peu accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, opacités non homogènes de projection hilare, et à gauche, macro-nodules non homogènes du tiers moyen.

Le traitement comprend : isobenzacyl, streptomycine et isoniazide pendant deux mois ; kanamycine, isoxyl, pyrazinamide (6 c/j) pendant cinq mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.

— Radiologiquement, à droite, scoliose trachéale et régression des opacités, et à gauche, disparition des nodules, mais hyperclartés finement cerclées.

La tolérance clinique est parfaite.

Les transaminases dosées épisodiquement sont normales.

Dose totale : 380 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 5 mois.

Association pyrazinamide - viomycine

• OBS. N° 41 : Monsieur S..., 24 ans

En février 1963, méningite tuberculeuse traitée par P.A.S., isoniazide, streptomycine et corticoïdes pendant un mois, puis l'éthionamide est ajouté pendant deux mois. Le 9 mai 1963, il reçoit isoniazide et streptomycine, puis se développe une tumeur blanche du genou droit.

A son entrée le 22 juin 1963 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, le parenchyme est normal.

— Par ailleurs, il n'y a pas de troubles méningés et localement le genou droit est sensiblement normal.

Le traitement comprend : viomycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en décembre 1963 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Par ailleurs, l'évolution est bonne.

Taux de prothrombine : 92.100.88.

Dose totale : 205 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 42 : Monsieur D..., 50 ans

En 1959, tuberculose pulmonaire sévère traitée dix-sept mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine, puis deux mois par de l'éthionamide seul.

Le 19 septembre 1960, lobectomie supérieure gauche avec les trois mêmes antibiotiques.

A son entrée, en janvier 1964 :

— L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, image claire, ovoïde, finement cerclée, et à gauche, calcifications.

Le traitement comprend : viomycine, pyrazinamide (3 c/j) et thoracoplastie droite le 28 avril 1964.

A sa sortie, le 23 août 1964 :

— L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont restées négatives.

— Radiologiquement, séquelles de l'intervention et disparition de l'image ovoïde.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 90.72.86.75.88.66.

Dose totale : 255 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 9 mois.

• OBS. N° 43 : Monsieur G..., 34 ans

Il reçoit, en 1961, pour une tuberculose pulmonaire, streptomycine, P.A.S., isoniazide pendant trois mois.

Hospitalisé en février 1963, il est traité par l'éthionamide, viomycine et isoniazide. Le 24 octobre 1963, spléotomie gauche et pyrazinamide, viomycine.

A son entrée, le 7 janvier 1964 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, quelques nodules flous du tiers moyen, et à gauche, cavité de spléotomie entourée d'éléments nodulaires nombreux.

Le traitement comprend : viomycine, pyrazinamide (3 c/j). Septembre 1964 : streptomycine et morphazinamide, puis reprise de la spléotomie et myoplastie.

A sa sortie, en février 1965 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont toujours négatives.

— Radiologiquement, disparition de la cavité, persistance de deux masses de petit volume bien circonscrites et stables à plusieurs examens.

La tolérance est bonne. Pas de surveillance biologique.

Dose totale : pyrazinamide, 234,50 g ; morphazinamide, 187 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 12 mois 1/2.

• OBS. N° 44 : Monsieur G..., 35 ans

Le premier épisode de tuberculose pulmonaire remonte à 1947.

Alors, il est traité par un pneumothorax gauche entretenu sept ans.

En 1948, pneumothorax droit entretenu six ans, avec streptomycine et P.A.S.

De 1950 à 1954, stabilisation.

En 1954, P.A.S., isoniazide, streptomycine ; puis en septembre 1955, thoracoplastie supérieure gauche.

En mars 1964, éthionamide et viomycine à domicile.

A son entrée, le 2 juin 1964 :

— L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives ; le bacille présente une résistance aux principaux antibiotiques.

— Radiologiquement, à droite, le sommet est détruit par de multiples cavernes et il existe une dissémination nodulaire du tiers moyen. A gauche, opacités hétérogènes sous la thoracoplastie.

Le traitement comprend : morphazinamide et viomycine (trois mois).

Puis isoniazide, cyclosérine, viomycine avec lobectomie supérieure droite.

A sa sortie, le 6 mars 1965 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives depuis août 1964.

— Radiologiquement, séquelles opératoires et régression des opacités résiduelles.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : non pratiqué.

Dose totale : 229 g. Dose journalière : 2 g/j. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 45 : Monsieur L..., 68 ans

Pleurésie tuberculeuse et lésions parenchymateuses traitées huit mois par P.A.S., isoniazide, streptomycine et éthionamide en 1957.

En 1960, nouvelle reprise évolutive traitée par isoniazide, éthionamide pendant un an. En 1966, hospitalisation.

A son entrée :

- L'état général est médiocre avec fièvre, accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, sous une rétraction du sommet droit, une caverne, et à gauche, séquelles de la pleurésie.

Le traitement comprend : isoniazide, streptomycine, éthionamide, viomycine (cinq mois); pyrazinamide (4 c/j), viomycine, isoxyl (quatre mois).

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis trois mois ; au moment de la mise en route du pyrazinamide, le bacille est résistant à l'isoniazide, P.A.S., éthionamide, streptomycine et cyclosérine.
- Radiologiquement, sous pyrazinamide, la caverne a diminué de moitié et les éléments qui l'entourent ont disparu ou se sont calcifiés.

La tolérance est marquée par des troubles digestifs mineurs.

Dose totale : 216 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 46 : Monsieur D..., 50 ans

Tuberculose débutant en 1947 : multiples associations, pneumothorax extra-pleural droit en 1953 ; puis en 1964, thoracoplastie supérieure gauche.

A son entrée, le 21 juillet 1964 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, séquelles du pneumothorax extra-pleural avec épaississement de la plèvre apicale. A gauche, sous la thoracoplastie, caverne entourée de nodules.

Le traitement comprend : viomycine et 4 c/j de pyrazinamide.

A sa sortie, le 20 janvier 1965 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, disparition de la caverne et persistance de quelques opacités denses.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 53.54.78.70.

Dose totale : 330 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 47 : Monsieur B..., 48 ans

En mars 1964, découverte d'une tuberculose pulmonaire à la suite d'hémoptysie. Reçoit streptomycine et isoniazide.

A son entrée, le 12 mai 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, opacité non homogène du sommet.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide, streptomycine. En juillet : viomycine et morphazinamide.

A sa sortie, le 15 décembre 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, régression totale des opacités.

La tolérance est bonne, mais marquée par une leucopénie avec anémie, avec inversion de la formule.

Taux de prothrombine : 88.55.75.68.78.

Dose totale : 233 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 48 : Monsieur G..., 56 ans

Chez un homme présentant une maladie de Vaquez, au cours d'un traitement corticoïdes pour une poussée, il est découvert une tuberculose pulmonaire traitée par isoniazide, streptomycine en 1960 puis en 1965.

A son entrée :

- L'état général est médiocre, avec adynamie et accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide, streptomycine, éthionamide et kanamycine.
- Radiologiquement, macro-nodules dans les champs pulmonaires.

Le traitement comprend : viomycine et pyrazinamide (5 c/j) en sept mois.

A sa sortie :

- L'état général reste médiocre, mais le malade est transféré pour poussée de la maladie de Vaquez.
- Les bacilloscopies se sont négativées temporairement.
- Radiologiquement, régression des nodules qui diminuent de taille.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 297 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 49 : Monsieur T..., 49 ans

En 1952, tuberculose pulmonaire traitée par P.A.S., isoniazide, streptomycine et thoracoplastie pendant un an.

En 1955, reprise évolutive, lobectomie encadrée par les mêmes drogues.

En 1960, rechute : cyclosérine, kanamycine plusieurs mois.

En 1967, rechute.

A son entrée :

- L'état général est très altéré : pré-délirium, ascite.
- Les bacilloscopies sont positives ; le bacille est résistant au P.A.S., streptomycine et éthionamide.

— Radiologiquement, à gauche, sous la thoracoplastie, volumineuse perte de substance avec opacités non homogènes.

Le traitement comprend : viomycine, pyrazinamide.

A sa sortie :

— L'état général s'améliore, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies se négativent.

— Radiologiquement, régression de la caverne presque totale.

La tolérance est marquée par des arthralgies et myalgies.

Poids : 60 - 63 kg.

V.S. : 42-67, 19-38, 3-9, 4-12.

T.G.O. : 0,80 - 0,70 - 0,30 - 0,80 - 0,25.

T.G.P. : 1,35 - 0,80 - 0,75 - 0,70 - 1,10.

Dose totale : 355 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 50 : Monsieur M..., 38 ans

Tuberculose bilatérale traitée dix mois par P.A.S., streptomycine et isoniazide. Au sanatorium, nouvelle poussée avec atteinte laryngée traitée par streptomycine, P.A.S. et cyclosérine.

A son entrée, le 23 mars 1965 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, isoniazide, éthionamide et kanamycine.

— Radiologiquement, à droite, infiltrat nodulaire du tiers moyen, et à gauche, caverne du tiers moyen et dissémination nodulaire.

Le traitement comprend : isoxyl, viomycine et morphazinamide.

A sa sortie, en août :

— L'état général est bon.

— Les bacilloscopies sont toujours positives.

— Radiologiquement, les opacités nodulaires ont régressé, certaines sont denses et bien limitées, la caverne a diminué de plus de moitié.

Tolérance : elle est bonne.

Taux de prothrombine : 54.43.52.

Dose totale : 395 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 51 : Monsieur L..., 54 ans

En 1949, tuberculose pulmonaire gauche traitée par le repos, puis extra-pleural, puis pneumothorax et enfin phrénectomie pendant deux ans. Il reprend son travail jusqu'en 1952 où il reçoit pendant dix-huit mois : P.A.S., isoniazide et streptomycine.

En 1957, nouvelle rechute traitée par les mêmes antibiotiques et spléotomie en 1958.

En 1964, hémoptysie avec bacilloscopies positives traitée par P.A.S. et isoniazide pendant dix mois, puis il est transféré au sanatorium le 27 juillet 1965.

A son entrée :

— L'état général est médiocre, fébricule et accélération de la vitesse de sédimentation.

- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, à l'isoniazide et à l'éthionamide.
- Radiologiquement, à droite, il existe un infiltrat non homogène du tiers supérieur du sommet avec nombreuses cavernes et comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique. À gauche, sous les séquelles des interventions précédentes, on note des opacités nodulaires floues.

Le traitement comprend : morphazinamide (3 g/j) du premier jour au dixième mois, associé à la viomycine. L'isoniazide sera associé pendant les quatre premiers mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies se sont négativées depuis trois mois.
- Radiologiquement, à droite, disparition des cavernes, mais persistance d'une opacité dense de l'apex avec attraction de la trachée et de quelques éléments nodulaires denses sous-jacents. À gauche, sous les séquelles d'intervention, il existe quelques éléments nodulaires denses.

La tolérance clinique est parfaite. Taux de prothrombine : 72.65.85.64.76.64.76.

Le malade aura reçu 673,50 g de morphazinamide. Dose journalière : 3 g. Durée : 10 mois.

• OBS. N° 52 : Monsieur X..., 60 ans

Tuberculose pulmonaire datant de trente ans, traitée par un pneumothorax gauche (sept ans). En 1955, pleurésie purulente avec bacilles dans l'expectoration et dans le liquide pleural. Il est traité par antituberculeux non précisé. Le 28 septembre 1961, pleuro-pneumonectomie gauche.

A son entrée :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives sans résistance du bacille.
- Radiologiquement, à droite, caverne au sein d'un infiltrat du sommet. À gauche, séquelles de l'intervention.

Le traitement comprend : isoniazide, streptomycine, éthionamide et kanamycine pendant six mois, puis thoracoplastie supérieure droite, puis quatorze mois de viomycine, diatox et pyrazinamide.

Le malade décède d'une insuffisance respiratoire, les bacilloscopies étant restées toujours positives.

Taux de prothrombine : 68.70.34.62.78.

Dose totale : 550 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 14 mois.

• OBS. N° 53 : Monsieur L...

Découverte d'une tuberculose pulmonaire en 1946.

Il entrera au sanatorium le 30 juillet 1947 et n'en sortira qu'en octobre 1966, soit dix-neuf ans de traitement.

Nous ne donnons qu'un schéma de cette hospitalisation prolongée.

A son entrée :

- L'état général est altéré.
- Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, épaississement de la plèvre apicale des sommets et multiples cavernes prédominantes aux sommets.

Les traitements vont comprendre toutes les drogues antituberculeuses en monothérapie au début selon les dates d'emploi, puis en diverses associations.

Les dix-sept derniers mois, il recevra : pyrazinamide (6 c/j) avec isoxyl et viomycine (la viomycine ne sera associée que trois mois).

— Au moment de la mise en route du pyrazinamide, l'état général se maintient, le tableau respiratoire est limité.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est alors résistant à la streptomycine, isoniazide, éthionamide, kanamycine, cyclosérine.

Alternativement, les bacilloscopies vont être négatives, puis positives.

— Radiologiquement, les lésions sont sans cesse remaniées, mais restent évolutives.

La tolérance est bonne, il n'y a pas de surveillance biologique régulière.

Dose totale : plus de 1.000 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 17 mois.

Association pyrazinamide - P.A.S.

• OBS. N° 54 : Monsieur A..., 44 ans

Longue histoire tuberculeuse dont on schématise le traitement :

1957 à 1958 : P.A.S., isoniazide et streptomycine (quatorze mois); le bacille est résistant à la streptomycine.

1958 à 1960 : isoniazide seul à domicile sans surveillance.

A son entrée, le 18 mai 1965 :

— L'état général est moyen, le malade est atteint d'une maladie d'Addison fruste.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, il existe une rétraction des sommets avec ascension des hiles, des calcifications et quelques nodules des sommets.

Le traitement comprend : viomycine et morphazinamide (6 c/j), puis l'éthionamide est ajouté à partir de septembre.

A sa sortie, en novembre 1966 :

— L'état général est bon.

— Les bacilloscopies sont toujours négatives.

— Radiologiquement, persistance des calcifications et régression des nodules.

Tolérance : il est à signaler la survenue d'une anémie hypochrome discrète qui persistera durant le traitement ; une inversion de la formule leucocytaire.

Une maladie de Dupuytren existante s'aggrave rapidement et nécessite une intervention.

Taux de prothrombine : 55.62.55.

Dose totale : 1.585 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 18 mois.

• OBS. N° 55 : Monsieur B..., 35 ans

En 1952, sept mois de traitement par P.A.S., streptomycine et isoniazide, et pneumothorax droit entretenu cinq ans.

De janvier 1953 à août 1954, puis à décembre 1955, différentes hospitalisations où il reçoit P.A.S., streptomycine, isoniazide.

En 1960, six mois d'éthionamide, isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 28 février 1961 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, poumon droit détruit au niveau du sommet par de multiples cavités.

Le traitement comprend : viomycine, cyclosérine et P.A.S. jusqu'en décembre. Du 9 janvier 1962 au 26 janvier 1963, pyrazinamide et P.A.S. Le pyrazinamide détermine une éruption généralisée prurigineuse qui motive son arrêt.

- Les bacilloscopies se négativeront temporairement.
- Radiologiquement, il existe une petite amélioration et le malade subira une intervention.

Surveillance épisodique biologique. Taux de prothrombine supérieur à 75.

Dose totale : 510 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 12 mois.

• OBS. N° 56 : Monsieur P..., 49 ans

Tuberculose pulmonaire découverte lors d'une altération de l'état général et traitée par isoniazide, éthionamide et P.A.S. (deux mois.)

A son entrée :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, nodules excavés des sommets et de la base droite.

Le traitement comprend : pyrazinamide (5 c/j) et P.A.S. (l'éthionamide et l'isoniazide ne sont pas supportés).

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, disparition des opacités excavées des sommets et de la base, mais diminution de transparence des sommets.

La tolérance est bonne, les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 217 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 57 : Monsieur P..., 58 ans

En 1952, il est traité pendant onze mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

En 1964, première rechute traitée neuf mois par streptomycine et isoniazide.

A son entrée, le 23 septembre 1966 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation très accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide, streptomycine, viomycine et kanamycine.
- Radiologiquement, à droite, deux cavernes entourées de nombreux nodules de l'apex, et à gauche, petit infiltrat rétro-claviculaire.

Le traitement comprend : isoniazide, viomycine et éthionamide. En décembre : P.A.S. et morphazinamide.

A sa sortie, le 23 mars 1967 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation peu accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis février.
- Radiologiquement, il persiste à droite quelques opacités nodulaires denses et bien circonscrites, la caverne a disparu. A gauche, régression totale.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 86.74.58.82.79.

Dose totale : 220 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 58 : Monsieur M..., 25 ans

Chez un jeune Sénégalais, un examen radiologique découvre une image pulmonaire anormale qui persiste après trois semaines.

A son entrée :

- L'état général est conservé, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat excavé du sommet, et à gauche, infiltrat nodulaire du tiers moyen.

Il est traité pour filariose de Bancroft et *Loa loa*.

Le traitement comprend : pyrazinamide et P.A.S.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, disparition de la caverne et calcifications du sommet ; à gauche, quelques nodules denses reliés au hile par des tractus.

La tolérance clinique et biologique est parfaite.

Dose totale : 240 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 2 mois 1/2.

III. — TRITHERAPIE

Association pyrazinamide - isoniazide - éthionamide

• OBS. N° 59 : Monsieur A..., 59 ans

En 1959, traitement à domicile par P.A.S. et isoniazide pendant dix-huit mois. Rechute en décembre 1962 traitée deux mois par éthionamide et isoniazide.

A son entrée, le 31 janvier 1963 :

- L'état général est bon chez ce diabétique, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'éthionamide, isoniazide, streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, opacité du sommet non homogène et excavée.

Le traitement comprend : éthionamide, isoniazide, pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 10 mai 1963 :

- L'état général est excellent, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, on assiste à une légère régression de l'opacité, mais persistance d'une cavité à parois plus fines et bien limitées, denses.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 82..90.80.88.

Dose totale : 170 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 60 : Monsieur T..., 49 ans

Découverte d'une tuberculose pulmonaire en 1956, d'abord traitée par streptomycine seule (deux mois), puis par P.A.S., isoniazide et streptomycine (trois mois). Pendant quatre mois, en 1957, même traitement.

En 1962, pneumothorax gauche le 4 mai. P.A.S., isoniazide, éthionamide.

A son entrée, le 24 juillet 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat macro-nodulaire peu dense du sommet, et à gauche, caverne de la base et dissémination nodulaire et macro-nodules du sommet.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine.

Le P.A.S. est remplacé par l'éthionamide en octobre, puis en décembre, éthionamide, isoniazide et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 31 juillet 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, nettoyage complet ; à gauche, persistance de nodules denses peu nombreux, la caverne est fermée.

La tolérance est marquée par une anorexie sous pyrazinamide.

Taux de prothrombine : 95.100.92.95.82.90.

Dose totale : 310 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 6 mois 1/2.

• OBS. N° 61 : Monsieur T..., 51 ans

De février à mai 1962, il est traité pour une tuberculose pulmonaire par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 1^{er} juin 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont positives, pas de résistance.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat excavé de la moitié supérieure du champ pulmonaire.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide, streptomycine et éthionamide ; puis en décembre : pyrazinamide (3 c/j), éthionamide et isoniazide.

A sa sortie, le 28 juin 1963 :

- L'état général reste bon, la vitesse de sédimentation est normale.

- Les bacilloscopies se sont négativées en décembre, puis de nouveau positives en janvier pour se négativer par la suite.
- Radiologiquement, fermeture des cavernes et régression importante de l'infiltrat. La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 95.95.79.110.83.60.

Dose totale : 180 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 6 mois 1/2.

• OBS. N° 62 : Monsieur B..., 41 ans

De février 1961 à mars 1962, il est traité par P.A.S., isoniazide et streptomycine, et pneumo-péritoine.

A son entrée, en janvier 1963 :

- L'état général est peu altéré et la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine et isoniazide, et sensibilité diminuée à l'éthionamide.
- Radiologiquement, outre une rétraction avec ascension des hiles, cavités du sommet droite et du tiers moyen avec dissémination nodulaire, et à gauche, caverne du tiers moyen et nodules de la base.

Le traitement comprend : isoniazide, éthionamide et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en janvier 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis juillet.
- Radiologiquement, fermeture des cavités, mais présence de bulles finement cerclées du sommet droit, les éléments nodulaires ont régressé.

La tolérance est bonne.

Les taux de prothrombine restent au-dessus de 75.

Dose totale : 430 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 12 mois.

• OBS. N° 63 : Monsieur G..., 38 ans

Décembre 1965 à mars 1966 : traitement par P.A.S., isoniazide et streptomycine pour une tuberculose cavitaire du sommet droit.

Rechute début 1967, traitée deux mois par trévantix, streptomycine et isoniazide.

A son entrée, le 14 mars 1967 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, infiltrat du sommet droit avec caverne.

Le traitement comprend : trévantix, isoniazide et streptomycine ; en mai : la streptomycine est remplacée par le morphazinamide.

A sa sortie, fin décembre 1967 :

- L'état général est satisfaisant.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, la cavité s'est fermée et il persiste des opacités denses.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 82.80.80.83.94.74.

Dose totale : 475 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 64 : Monsieur B...

En 1960, tuberculose pulmonaire traitée treize mois par P.A.S., isoniazide, streptomycine.

De 1961 à 1963, traitement ambulatoire fantaisiste.

1964 : quelques mois kanamycine et cyclosérine. Intervention en 1965.

A son entrée :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, isoniazide et P.A.S., à l'éthionamide.
- Radiologiquement, à droite, macro-nodules du sommet, et à gauche, opacités denses du sommet et du tiers moyen.

Le traitement comprend : éthionamide, isoniazide et pyrazinamide (5 c/j) pendant sept mois ; après sept mois, lobectomie supérieure droite ; même traitement pendant trois mois ; puis les trois mois suivants, on ajoute P.A.S. et kanamycine.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives avant l'intervention, puis positives trois mois après, enfin négatives par la suite.
- Radiologiquement, à droite, séquelles de l'intervention, et à gauche, opacité calcifiée du tiers moyen.

La tolérance est bonne, les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 857 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 13 mois.

• OBS. N° 65 : Monsieur L..., 56 ans

1960 : tuberculose du sommet droit traitée six mois à domicile par P.A.S., streptomycine et isoniazide.

1961 : les bacilloscopies sont positives trois mois du même traitement.

1962 : un an en sanatorium avec le même traitement.

A son entrée, le 9 mai 1967 :

- L'état général est satisfaisant, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, épaississement de la plèvre apicale et images réticulo-nodulaires du sommet dans un lobe rétracté. Ces images se sont modifiées par rapport au dernier examen.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et éthionamide ; en octobre : le P.A.S. est remplacé par le morphazinamide (6 c/j).

A sa sortie, le 31 janvier 1968 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, les images ont régressé mais persistent sous forme de travées denses et stables.

La tolérance est marquée par des gastralgies peu importantes.

Taux de prothrombine : 85.76.78.71.

Dose totale : 348 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois 1/2.

• OBS. N° 66 : Monsieur O..., 24 ans

Tuberculose récente traitée trois mois par pyrazinamide et trévintix.

A son entrée, le 28 mars 1967 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives depuis mars.

— Radiologiquement, à gauche, opacité de projection hilare avec quelques nodules.

Le traitement comprend : trévintix, isoniazide et morphazinamide (6 c/j) ; puis le trévintix est arrêté.

A sa sortie, le 13 juillet 1968 :

— L'état général est bon.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, très nette régression de l'opacité hilare.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 44.54.66.67.76.

T.G.O. : 400 - 76 - 24 - 28.

T.G.P. : 470 - 110 - 21 - 35.

Dose totale : pyrazinamide, 270 g ; morphazinamide, 320 g. Dose journalière : 3 g.

Durée : 15 mois.

Association pyrazinamide - isoniazide - streptomycine

• OBS. N° 67 : Monsieur B..., 41 ans

1938 : pleurésie séro-fibrineuse droite.

1945 : pleurésie séro-fibrineuse gauche. Streptomycine et P.A.S.

1959 : pendant quatre mois, P.A.S., isoniazide et streptomycine ; puis isoniazide seul pendant deux mois.

1963 : rechute. P.A.S., isoniazide, streptomycine et éthionamide.

A son entrée, le 3 janvier 1964 :

— L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, à gauche, petites cavernes de projection rétro-claviculaire.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 2 avril 1964 :

— L'état général est en progrès.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, l'aspect reste inchangé.

La tolérance est parfaite.

Taux de prothrombine : 65.60.

Dose totale : 110 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 68 : Monsieur D..., 56 ans

Tuberculose pulmonaire traitée depuis juillet 1963 par éthionamide, streptomycine et isoniazide.

A son entrée, le 3 septembre 1963 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite comme à gauche, caverne au sein d'un infiltrat macro-nodulaire des sommets.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et éthionamide ; en décembre : isoniazide et streptomycine avec morphazinamide (3 c/j) ; en février : le P.A.S. remplace la streptomycine.

A sa sortie, en mars 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, disparition des cavernes et persistance de quelques nodules en voie de calcifications.

La tolérance est bonne.

Le taux de prothrombine reste à 100.

Dose totale : 140 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 3 mois 1/2.

• OBS. N° 69 : Monsieur G..., 33 ans

Tuberculose pulmonaire découverte en juin 1963 à l'occasion d'une atteinte de l'état général.

A son entrée, le 29 juin 1963 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la kanamycine, streptomycine, isoniazide, P.A.S.
- Radiologiquement, à gauche, infiltrat excavé des deux tiers supérieurs du poumon.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide, streptomycine et médrol ; en mars : streptomycine, isoniazide, pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 10 juin 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis mai.
- Radiologiquement, il persiste une petite caverne à parois denses.

La tolérance est marquée par de fréquentes interruptions de courte durée pour gastralgies.

Dose totale : 114 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 70 : Monsieur B..., 27 ans

En février 1962, dépistage d'une tuberculose pulmonaire à la suite d'une atteinte de l'état général traitée par isoniazide, P.A.S., streptomycine.

A son entrée, le 9 novembre 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

- Les bacilloscopies sont négatives.
 - Radiologiquement, à droite, nodules dont certains ne sont pas homogènes de la moitié supérieure du champ, et à gauche, quelques nodules du sommet.
- Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine ; février 1963 : isoniazide, streptomycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 17 juillet 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Radiologiquement, persistance de nodules en voie de calcification du sommet droit.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine supérieur à 75.

Dose totale : 200 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 5 mois 1/2.

• OBS. N° 71 : Monsieur H..., 64 ans

Découverte en avril 1963 par un examen de médecine du travail, d'une tuberculose pulmonaire traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine jusqu'à son entrée.

A son entrée, le 18 juin 1963 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, nodules de projection sous-claviculaire interne, et à gauche, infiltrat nodulaire de projection axillaire.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide, streptomycine (deux mois) ; puis streptomycine, isoniazide et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 12 février 1964 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, disparition des nodules, rétraction et quelques calcifications.

La tolérance est marquée par quelques troubles digestifs épisodiques.

Taux de prothrombine : 68.78.70.72.68.

Dose totale : 175 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 72 : Monsieur C..., 60 ans

Pleurésie tuberculeuse traitée par isoniazide seul ; puis en mars 1962, découverte d'une image pulmonaire anormale.

A son entrée, le 6 juillet 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont positives, il n'y a pas de résistance.
- Radiologiquement, à gauche, séquelles de la pleurésie et au sommet nombreux nodules plus ou moins excavés en leur centre.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine ; en août, le P.A.S. est remplacé par l'éthionamide, puis par la cyclosérine ; fin août : isoniazide, streptomycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 22 mars 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, les séquelles de la pleurésie sont identiques et les nodules du sommet ont régressé.

La tolérance est bonne ; on note quelques troubles digestifs.

Dose totale : 210 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 73 : Monsieur G..., 48 ans

Tuberculose pulmonaire gauche découverte en février 1963. Traitée trois mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 1^{er} mai 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, les champs pulmonaires sont hyper-clairs ; à droite, nodules calcifiés du sommet ; à gauche, opacité plus volumineuse non homogène à contours flous à l'union des tiers moyen et inférieur.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine et isoniazide ; le P.A.S. est relayé en juin par le pyrazinamide.

A sa sortie, le 6 janvier 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, à droite, pas de modifications ; mais à gauche, rétraction et diminution des opacités.

La tolérance est bonne. Mais en octobre, quelques troubles digestifs sont à noter. Taux de prothrombine : 90.90.62.100.100.68.82.

Dose totale : 295 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 74 : Monsieur C..., 41 ans

Silico-tuberculose en 1963. Traité par P.A.S., streptomycine et isoniazide pendant deux mois.

A son entrée, en août 1963 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, aspect réticulo-nodulaire bilatéral et, à droite, deux masses caséuses excavées.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et éthionamide ; en janvier 1964 : streptomycine, isoniazide et pyrazinamide.

A sa sortie, le 15 août 1964 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis mars.
- Radiologiquement, l'aspect de la silicose n'a pas évolué, les masses ont régressé et les cavernes ont disparu.

Tolérance : elle est bonne, marquée par quelques troubles digestifs.

Taux de prothrombine : 100.45.41.46.

Dose totale : 253,50 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 75 : Monsieur T..., 43 ans

Découverte d'une tuberculose pulmonaire en juillet 1963.

A son entrée, le 12 juillet 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'éthionamide, streptomycine et isoniazide.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat excavé de la moitié supérieure du champ pulmonaire.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et éthionamide ; en février 1964 : streptomycine, isoniamyl, morphazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 9 novembre 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont définitivement négativées en juin 1964.
- Radiologiquement, la caverne a totalement disparu et l'infiltrat aussi ; il existe une rétraction et quelques opacités denses.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 52.100.88.58.74.68.75.61.

Dose totale : pyrazinamide, 96 g ; morphazinamide, 378 g. Dose journalière : 1,50 g.

Durée : 9 mois.

• OBS. N° 76 : Monsieur B...

Chez un diabétique, découverte d'une tuberculose pulmonaire traitée deux mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 27 décembre 1963 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à gauche, opacités homogènes arrondies, certaines sont confluentes.

Le traitement comprend : streptomycine et isoniazide ; en mars, un essai par l'éthionamide qui est remplacé par le pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en septembre 1965 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis mai.
- Radiologiquement, persistance de petites opacités denses.

La tolérance est marquée à la sortie par des gastralgies et vomissements.

Taux de prothrombine : 50.66.86.80.65.

Dose totale : 480 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 10 mois.

• OBS. N° 77 : Monsieur M..., 35 ans

Tuberculose bilatérale traitée du 25 octobre 1961 au 26 janvier 1962 par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 26 janvier 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont positives, il n'y a pas de résistance.

— Radiologiquement, à droite, opacité homogène de projection sous-claviculaire externe ; à gauche, volumineuse caverne au sein d'un infiltrat du sommet.

Le traitement comprend : de février à janvier 1963, deux associations : P.A.S., isoniazide et streptomycine ; streptomycine, isoniazide et éthionamide ; de janvier 1963 à mai 1964 : isoniazide, streptomycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en mai 1964 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies resteront négatives qu'en juillet 1963.

— Radiologiquement, le poumon droit est normal, et à gauche, persistance de deux opacités denses et calcifiées.

La tolérance est bonne mais marquée par une anémie qui se prolongera durant la période sous pyrazinamide.

Taux de prothrombine : 79.73.88.110.88.88.80.

Dose totale : 595 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 17 mois.

• OBS. N° 78 : Monsieur D..., 40 ans

Tuberculose en 1964 traitée douze mois par P.A.S., isoniazide, streptomycine et lobectomie supérieure gauche.

A son entrée, pour complément de cure :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, le parenchyme est normal ; à gauche, séquelles de l'intervention et masse homogène de projection rétro-claviculaire.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et morphazinamide (4 c/j) ; thoracoplastie supérieure gauche trois mois après.

A sa sortie :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, séquelles des interventions.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 240 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 9 mois 1/2.

• OBS. N° 79 : Monsieur P..., 35 ans

Tuberculose du sommet droit traitée par P.A.S., isoniazide, streptomycine (dix-huit mois) en 1960), puis éthionamide, kanamycine, isoniazide (six mois) en 1964).

A son entrée :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, à droite, volumineuse caverne du sommet avec infiltrat péri-cavitaire.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide, morphazinamide (4 c/j) pendant cinq mois.

A sa sortie :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation encore accélérée.

— Les bacilloscopies restent positives.

— Radiologiquement, petite régression de la caverne et de l'infiltrat.
Le malade est adressé pour intervention.

La tolérance clinique et biologique sont bonnes.

Dose totale : 256 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 80 : Monsieur L..., 36 ans

Tuberculose bilatérale découverte en 1954, d'abord traitée à domicile irrégulièrement, puis de juin 1955 à mars 1957 par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

En 1961, caverne gauche traitée à domicile, mais le traitement étant irrégulier et fantaisiste.

En 1962, thoracoplastie supérieure gauche.

En 1964, dépistage d'une nouvelle rechute.

A son entrée, le 15 décembre 1964 :

— L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine et à l'isoniazide.

— Radiologiquement, à droite, de nombreux nodules flous et parfois confluents au sommet, disséminés sur tout l'hémithorax. A gauche, séquelles de l'intervention.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et morphazinamide (4 c/j) ; cyclosérine, viomycine et morphazinamide.

A sa sortie, le 1^{er} juin 1965 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, régression très importante des nodules, certains persistent bien limités, surtout au sommet.

La tolérance clinique est parfaite, il n'y a pas d'éléments biologiques de surveillance.

Dose totale : 304 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 5 mois 1/2.

• OBS. N° 81 : Monsieur M..., 37 ans

Dépistage en juin 1964 par un examen de médecine du travail d'une tuberculose pulmonaire. Il est traité pendant quatre mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée :

— L'état général est moyen avec asthénie, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, infiltrat excavé du tiers moyen à droite, et à gauche, infiltrat du sommet.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine, isoniazide, mais cette association est mal supportée, ainsi que l'éthionamide, streptomycine, isoniamyl et morphazinamide (4 c/j) pendant six mois.

A sa sortie :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont toujours négatives.

— Radiologiquement, disparition des cavernes, mais régression très lente et incomplète des éléments nodulaires.

La tolérance est bonne. Pas de surveillance biologique.

Dose totale : 245 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 82 : Monsieur R..., 53 ans

Tuberculose bilatérale sans preuve bactériologique.

A son entrée, le 13 novembre 1962 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, opacité diffuse bilatérale, mais plus importante à droite ; petite caverne du côté gauche.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide, streptomycine (trois mois), puis streptomycine, isoniazide et morphazinamide.

A sa sortie, en septembre 1963 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, accentuation de la trame broncho-vasculaire à droite, et calcifications denses à gauche.

La tolérance clinique est bonne. Pas de taux de prothrombine cité. Le malade est sous anticoagulants.

Dose totale : 270 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 83 : Monsieur A..., 38 ans

1962 : traitement de deux ans par P.A.S., isoniazide, streptomycine pour une tuberculose du sommet gauche.

1965 : rechute traitée par les mêmes antibiotiques et morphazinamide (deux mois).

A son entrée :

— L'état général est satisfaisant, la vitesse de sédimentation peu accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, accentuation de la trame broncho-vasculaire et opacités nodulaires de la région axillaire et apicale.

Le traitement comprend : isoniazide, streptomycine, morphazinamide (4 c/j) pendant sept mois.

A sa sortie :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, régression des opacités, celles qui persistent sont d'allure calcifiée.

La tolérance est bonne, les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : plus de 500 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 7 plus 2 mois.

• OBS. N° 84 : Monsieur L..., 28 ans

En 1948, atteinte bi-focale droite par pleurésie et parenchyme.

En 1949, pneumothorax droit et P.A.S., streptomycine (quatre mois).

En novembre 1960, le pneumothorax est abandonné les huit derniers mois. Il aura reçu P.A.S., isoniazide et streptomycine.

Fin 1960, pneumothorax extra-pleural droit avec streptomycine, isoniazide, éthionamide et cyclosérine. Puis trois mois après, thoracoplastie.

A son entrée, en juillet 1963 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, isoniazide et éthionamide.
- Radiologiquement, à droite, cavernes du sommet dans une opacité en rétraction ; séquelles pleurales avec épaissement de la plèvre et comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique. A gauche, sous la thoracoplastie, on note une caverne au sein d'un infiltrat.

Le traitement comprend : juillet 1963-octobre 1964 : streptomycine, isoniazide ; juillet 1963-mai 1964 : pyrazinamide ; mai 1964-mai 1965 : morphazinamide, isoxyl. Lobectomie supérieure gauche le 4 juin 1964.

A sa sortie, en mai 1965 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont toujours positives.
- Radiologiquement, persistance de cavernes.

La tolérance est bonne, marquée cependant par quelques troubles digestifs.

Taux de prothrombine : 78.82 100.100.86.80.64.51.50.75.58.70.64.

Dose totale : 950 g de pyrazinamide et 530 g de morphazinamide. Dose totale : plus de 1.300 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 24 mois.

• OBS. N° 85 : Monsieur C..., 53 ans

Tuberculose bilatérale découverte en octobre 1964, traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine jusqu'à décembre.

A son entrée, le 15 décembre 1964 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives sans résistance particulière.
- Radiologiquement, il existe des foyers nodulaires, des apex et une caverne de projection rétro-claviculaire gauche.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine. En avril, le P.A.S. est remplacé par le morphazinamide (5 c/j).

A sa sortie, le 18 juin 1965 :

- L'état général est bon poids 63,300 kg et la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies se sont négativées en mai.
- Radiologiquement, les opacités nodulaires se sont atténuées et la caverne a diminué de moitié ; ses parois sont très fines, évoquant une bulle.

La tolérance est bonne ; pas de surveillance biologique.

Dose totale : 201,50 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 86 : Monsieur L...

En 1964, tuberculose bi-apicale traitée quinze mois par P.A.S., isoniazide, streptomycine.

En 1965, lobectomie supérieure gauche pour opacités résiduelles, complétée par une thoracoplastie.

A son entrée, pour complément de cure :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, séquelles des interventions.

Le traitement comprend streptomycine, isoniazide et morphazinamide (5 c/j) pendant trois mois.

A sa sortie, le bilan est identique.

La tolérance est bonne, les transaminases sont normales.

Dose totale : 205 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 87 : Monsieur D..., 38 ans

En 1964, traitement à domicile par les trois antibiotiques classiques pendant une durée indéterminée.

Juillet 1967 : il est hospitalisé pour une rechute et prend P.A.S., isoniazide et éthionamide.

A son entrée, le 18 août 1967 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille résistant à la viomycine, kanamycine et éthionamide.
- Radiologiquement, à droite, quelques nodules apicaux, et à gauche, sous un épaississement de la plèvre, une caverne au sein d'un infiltrat nodulaire.

Le traitement comprend : isoniazide, streptomycine et morphazinamide (5 c/j).

A sa sortie, en décembre 1967 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, les nodules ont régressé presque totalement, la caverne gauche a diminué des trois quarts, ainsi que les éléments nodulaires.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 66.68.83.

Dose totale : 187 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 88 : Monsieur T..., 34 ans

En 1964, découverte d'une tuberculose pulmonaire traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant trois mois.

A son entrée, le 26 janvier 1963 :

- L'état général est altéré, la température est élevée et la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant au pyrazinamide qu'il n'a jamais reçu.
- Radiologiquement, il existe à droite des éléments nodulaires du sommet et du tiers moyen, et à gauche, au sein d'un infiltrat occupant les deux tiers supérieurs du champ pulmonaire, une caverne.

Le traitement comprend : isoniazide, cyclosérine, éthionamide, streptomycine en différentes associations. Décembre 1966 : morphazinamide (6 c/j), isoniazide et streptomycine.

A sa sortie, le 5 avril 1967 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis décembre 1965.
- Radiologiquement, persistance de quelques éléments nodulaires bilatéraux, surtout à gauche. La fermeture de la caverne s'opère après deux mois de morphazinamide.

Tolérance : elle est bonne.

Taux de prothrombine : 66.79.62.74.69.52.83.

Dose totale : 400 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 89 : Monsieur K..., 25 ans

Le 6 août, il est hospitalisé pour une pleurésie tuberculeuse et traité par streptomycine, éthionamide et isoniazide, avec corticoïdes.

A son entrée :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, séquelles pleurales avec épaissement.

Le traitement comprend : éthionamide, streptomycine et isoniazide.

Au bout de trois mois, l'éthionamide est remplacé par le pyrazinamide (5 c/j).

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 59.66.64.64.50.

Dose totale : 300 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 90 : Monsieur B..., 50 ans

Tuberculose pulmonaire gauche découverte en octobre 1961 et traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant un an.

A son entrée, le 14 mai 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, opacités nodulaires floues de projection sous-claviculaire et de l'apex, et à gauche, macro-nodules du sommet et de la base.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine ; en décembre 1963 : streptomycine, rimifon et pyrazinamide ; lobectomie supérieure gauche en avril 1964 ; puis kanamycine et pyrazinamide ; le 16 septembre, thoracoplastie.

A sa sortie, le 14 avril 1965 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.

— Radiologiquement, à droite, quelques images résiduelles calcifiées, et à gauche, bon collapsus de la thoracoplastie.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 100.100.65.66.50.110.75.60.

Dose totale : 1.045 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 15 mois.

Association pyrazinamide - isoniazide - kanamycine

• OBS. N° 91 : Monsieur D..., 33 ans

Début de la tuberculose en 1952.

De juillet 1952 à avril 1953 : streptomycine, P.A.S., isoniazide.

De septembre 1955 à novembre 1956 : P.A.S., isoniazide et streptomycine.

Juin 1956 : lobectomie supérieure droite.

Juillet 1958-septembre 1958 : P.A.S., streptomycine et isoniazide.

Septembre 1958-mai 1959 : P.A.S., streptomycine, isoniazide et éthionamide.

Mai 1959-janvier 1960 : P.A.S., streptomycine, isoniazide et cyclosérine.

Janvier 1960-mai 1960 : P.A.S., streptomycine, isoniazide et kanamycine.

Puis jusqu'en mai 1963, traitements épisodiques comprenant tous les antibiotiques.

Le 16 juin 1963, pneumonectomie droite.

A son entrée, le 26 juillet 1963 :

— L'état général est bon.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à gauche, il existe quelques macro-nodules de l'apex.

Le traitement comprend : isoniazide, kanamycine et pyrazinamide.

A sa sortie, en novembre :

— L'état général est meilleur.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, les nodules ont régressé et sont plus denses.

Tolérance bonne.

Dose totale : 202,50 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 92 : Monsieur R..., 52 ans

Tuberculose rénale en 1962 nécessitant une néphrectomie.

En 1962, tuberculose pulmonaire traitée dix-huit mois en milieu spécialisé par P.A.S., streptomycine et isoniazide ; à domicile quelques mois par l'éthionamide et l'isoniazide.

1964 : nouvelle poussée avec modification radiologique.

A son entrée :

— L'état général est bon, mais la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, nodules du sommet, et à gauche, infiltrat non homogène du sommet avec caverne de projection rétro et sous-claviculaire.

Le traitement comprend : isoniazide, kanamycine et pyrazinamide.

A sa sortie, cinq mois plus tard :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, disparition de l'infiltrat et des nodules, la cavité a régressé de plus de moitié. Un traitement chirurgical est envisagé.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 72.64.65.

Dose totale : 205 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 93 : Monsieur B..., 33 ans

Le début de l'atteinte tuberculeuse remonte à 1954. Sept mois de traitement par le pasiniazide.

Février 1956 : treize mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

Novembre 1959 : pneumothorax gauche entretenu un an et demi, et pendant cinq mois, lors de la création, P.A.S., viomycine et isoniazide.

1962 : hémoptysie ; reçoit neuf mois éthionamide, P.A.S., viomycine, cyclosérine.

Le 12 juin 1963 : extra-pleural gauche.

Décembre 1964 : pleuro-pneumonectomie gauche.

A son entrée, le 28 février 1965 :

- L'état général est bon. Poids : 66 kg. La vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, à l'isoniazide, à la viomycine, au P.A.S. et à la cyclosérine.
- Radiologiquement, à gauche, niveau liquidien, et à droite, une caverne de projection axillaire entourée de nombreux nodules flous.

Le traitement comprend : isoniazide et streptomycine, puis isoniamyl, kanamycine et pyrazinamide. Le 4 juin 1965 : thoracoplastie droite.

A sa sortie, en août 1965 :

- L'état général est bon ; poids : 74,700 kg.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis mai.
- Radiologiquement, la cavité est fermée et les nodules ont disparu ; il persiste quelques opacités denses sous la thoracoplastie.

La tolérance est bonne ; pas de surveillance biologique.

Dose totale : 292 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 5 mois 1/2.

• OBS. N° 94 : Monsieur G..., 40 ans

Tuberculose dépistée lors d'une pleurésie en mai 1964. Reçoit P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant trois mois.

A son entrée, le 22 décembre 1964 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, au niveau des sommets, opacité volumineuse et non homogène, caverne du tiers moyen droit.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine (deux mois), puis isoniazide, kanamycine et morphazinamide.

A sa sortie, le 9 septembre 1965 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, fermeture incomplète de la caverne et excavation des opacités nodulaires formant des cavités finement cerclées.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 78.68.62.52.72.47.56.64.

Dose totale : 297 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 95 : Monsieur B..., 32 ans

Tuberculose pulmonaire bilatérale sévère traitée du 6 octobre 1962 au 26 février 1963 par P.A.S., isoniazide, streptomycine et éthionamide.

A son entrée, le 26 février 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, le tiers supérieur du champ est occupé par des macro-nodules dont certains sont excavés ; à gauche, infiltrat macro-nodulaire de projection axillaire.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et éthionamide. Le 9 juin, manifestations allergiques à cette association, puis aggravation en juillet, d'où isoniazide, kanamycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en novembre 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont toujours négatives.
- Radiologiquement, à droite, disparition de la plupart des nodules, certains excavés forment des hyperclartés finement cerclées. À gauche, l'image thoracique est normale.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 70.75.66.75.90.100.

Dose totale : 458 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 17 mois.

• OBS. N° 96 : Monsieur H..., 58 ans

Tuberculose cervicale ganglionnaire en 1942 qui se fistulise.

En 1949, tuberculose pulmonaire traitée par antibiothérapie discontinuée et pneumothorax entretenu neuf ans.

De 1960 à 1962, rechute avec multiples traitements, dont isoniazide, cyclosérine, viomycine et P.A.S.

A son entrée, en novembre 1962 :

- L'état général est médiocre avec toux, fièvre, expectoration et accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille présente une diminution de sensibilité à la streptomycine et isoniazide.
- Radiologiquement, les lésions sont complexes : à droite, au sommet, vaste bulle à contours très fins, la base est occupée par un infiltrat non homogène, le cul-de-sac costo-diaphragmatique est comblé. À gauche, opacités nodulaires du sommet et infiltrat de la base.

Le traitement comprend : pyrazinamide (3 c/j), kanamycine et isoniazide. Juin 1963 : pyrazinamide, kanamycine, isoniazide et streptomycine. D'août 1963 à février 1964 : pyrazinamide, kanamycine, cyclosérine et isoniazide. Le P.A.S. est ajouté de février à juin 1964.

A sa sortie, en juin 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopie se sont négativées temporairement six mois.
- Radiologiquement, la bulle du sommet droit est inchangée ; à la base droite, il persiste des éléments nodulaires ; le champ gauche s'est totalement nettoyé.

La tolérance est bonne.

Lese taux de prothrombine restent entre 100 et 75.

Dose totale : 595 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 17 mois.

• OBS. N° 97 : Monsieur L..., 47 ans

En 1950, tuberculose pulmonaire traitée par pneumothorax sans antibiotiques.

En avril 1951, il est traité par P.A.S. et streptomycine pendant un an.

En 1961, atteinte de l'état général et bacilloscopies positives. Il est traité par streptomycine, isoniazide et éthionamide jusqu'en 1963.

A son entrée, le 17 mai 1963 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide, à l'éthionamide et au P.A.S.
- Radiologiquement, à droite, épanchement pleural très abondant, et à gauche, infiltrat excavé de la moitié supérieure du poumon.

Le traitement comprend : isoniazide, kanamycine et pyrazinamide, et en août, l'éthionamide est ajouté. Décortication en novembre 1963 à la suite d'une perforation pulmonaire.

A sa sortie, le 20 novembre 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis août 1963.
- Radiologiquement, à droite, séquelles de l'intervention, opacités denses de l'apex ; et à gauche, fermeture des cavernes, régression des opacités dont certaines sont denses et calcifiées.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 94.88.58.88.

Dose totale : 350 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 98 : Monsieur S..., 56 ans

En 1953, tuberculose bilatérale traitée huit mois et demi par les trois antibiotiques classiques. La stabilisation est obtenue de 1954 à 1958, date à laquelle il se traite à domicile par plusieurs cures discontinues.

A son entrée, en juin 1964 :

- L'état général est médiocre. Poids : 52 kg. La vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide.

- Radiologiquement, à droite, le sommet est le siège de plusieurs cavernes entourées d'éléments nodulaires et, à la base, il existe un infiltrat excavé. A gauche, cavité de projection axillaire associée à des nodules de la base.

Le traitement comprend : morphazinamide (4-5 c/) associé à la kanamycine et isoniazide, puis, en avril 1965, à l'éthionamide, à la viomycine.

A sa sortie, en septembre 1966 :

- L'état général est bon, mais la vitesse de sédimentation reste accélérée.
- Les bacilloscopies restent positives.
- Radiologiquement, à droite, il existe une rétraction du sommet avec fermeture de la cavité, persistance d'éléments nodulaires. A gauche, rétraction de la cavité qui persiste bien limitée avec des nodules.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 76.50.55.60.88.41.52.65.96.

Dose totale : 690 g. Dose journalière : 2 g-2,50 g. Durée : 10 mois.

• OBS. N° 99 : Monsieur T..., 43 ans

En 1963, traitement par P.A.S., isoniazide et streptomycine (dix-huit mois).

Novembre 1964-janvier 1965 : kanamycine et isoniazide.

A son entrée, en juillet 1965 :

- L'état général est altéré.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, masse apicale excavée.

Le traitement comprend : kanamycine, isoniazide et morphazinamide. Exérèse en septembre 1966.

A sa sortie, en avril 1967 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis janvier 1966.
- Radiologiquement, séquelles de l'intervention, pas d'anomalies parenchymateuses.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 66.71.48.67.32.84.80.52.83.72.66.79.

Dose totale : 1.200 g. Dose journalière : 4 c/g. Durée : 21 mois.

• OBS. N° 100 : Monsieur B..., 43 ans

Tuberculose découverte chez un débile mental en milieu hospitalier et reçoit un mois et demi P.A.S., isoniazide, streptomycine avant son entrée.

Entrée le 3 décembre 1963 :

- L'état général est altéré et la vitesse de sédimentation est très accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, le sommet est détruit par de multiples cavernes, et à gauche, nombreux nodules du tiers moyen.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide, streptomycine et corticoïdes. En février 1964 : kanamycine, éthionamide et pyrazinamide (3 c/j). En juillet 1966 : kanamycine, isoniazide et morphazinamide (3 c/j). En août : kanamycine, isoniazide et morphazinamide.

A sa sortie, le 5 septembre 1966 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis juin 1964.
- Radiologiquement, à droite, rétraction, régression et disparition des nodules, certains forment des cavités à parois fines.

La tolérance est marquée par des troubles digestifs : gastralgies.

Taux de prothrombine : 86.70.65.58.76.69.62.52.72.56.75.76.71.67.68.60.80.63.55.62.94,

Dose totale : 1.440 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 31 mois.

• OBS. N° 101 : Monsieur C..., 39 ans

Tuberculose pulmonaire en évolution depuis vingt-cinq ans, pour laquelle plusieurs traitements en milieu spécialisé et à domicile ont été entrepris. P.A.S., éthionamide, isoniazide, streptomycine, cyclosérine, viomycine.

1967 : rechute.

A son entrée :

- L'état général est très altéré, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant au P.A.S., isoniazide, éthionamide, cyclosérine, viomycine, streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, opacités nodulaires excavées du sommet et, dans le reste du champ, opacités réticulées.

Le traitement comprend : isoniazide, kanamycine et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général s'améliore, la vitesse de sédimentation reste accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, régression de la caverne et des opacités.

La tolérance est marquée par un syndrome épaule-main sévère.

Les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 340 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois 1/2.

• OBS. N° 102 : Monsieur D..., 36 ans

Tuberculose pulmonaire ancienne ayant fait l'objet de multiples traitements irréguliers. Le 28 juin 1963, lobectomie supérieure droite, puis thoracoplastie avec P.A.S., isoniazide et streptomycine (six mois).

En 1965, rechute bi-apicale excavée traitée quatre mois par P.A.S., isoniazide, et kanamycine, puis éthionamide, isoniazide, streptomycine et cyclosérine en diverses associations.

A son entrée, le 9 août 1966 :

- L'état général est médiocre avec asthénie chez un éthylique.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, volumineuse caverne avec nodules excavés axillaire droite ; à gauche, masse excavée axillaire.

Le traitement comprend : isoniazide, kanamycine et morphazinamide (6 c/j).

A sa sortie, le 10 mai 1967 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, rétraction de la caverne et disparition des nodules, et à gauche, régression de l'opacité axillaire.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 66.72.84.75.58.56.66.42.52.74.63.70.

T.G.O. : 100 - 60.

T.G.P. : 75 - 25.

Dose totale : 632 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 10 mois.

• OBS. N° 103 : Monsieur K..., 26 ans

En 1958, découverte d'une tuberculose pulmonaire à la suite d'hémoptysies. Streptomycine, P.A.S., isoniazide pendant trois mois, puis cinq mois de pasiniazide.

1961 : nouvelle hémoptysie. P.A.S., isoniazide, streptomycine, kanamycine (deux mois) et isoniazide seul (un an).

1963 : nouvelle hémoptysie. P.A.S., isoniazide et streptomycine (trois mois), puis kanamycine et éthionamide pendant une période indéterminée.

1964 : pendant trois mois, P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 19 juin 1964 :

— L'état général est moyen et la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, isoniazide, P.A.S. et éthionamide.

— Radiologiquement, à droite, nodules non homogènes de projection axillaire, et à gauche, caverne du sommet et nodules de la base.

Le traitement comprend : kanamycine, isoniazide et morphazinamide (6 c/j).

Thoracoplastie le 27 octobre 1965.

A sa sortie :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont négatives en janvier 1966.

— Radiologiquement, à droite, calcifications des éléments nodulaires du sommet, et à gauche, sous la thoracoplastie, quelques opacités assez denses.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 78.62.68.53.64.52.64.52.52.65.53.66.57.72.72.62.54.60.78.64.

Dose totale : 1640 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 19 mois.

Association pyrazinamide - isoniazide - viomycine

• OBS. N° 104 : Monsieur L..., 44 ans

Tuberculose à épisodes multiples depuis 1946. Extra-pleural en 1949.

En octobre 1952, décortication et thoracoplastie le 1^{er} juin 1953.

En 1963, dépistage d'une rechute à l'occasion d'un épisode grippal.

A son entrée, le 28 juin 1963 :

— L'état général est médiocre. Poids : 50,500 kg. La vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, à droite, opacités nodulaires dont certaines sont excavées ; à gauche, séquelles de la thoracoplastie.

Le traitement comprend : streptomycine et isoniazide. Septembre : isoniazide, viomycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en février 1964 :

— L'état général est bon.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, on note une importante régression des images.

La tolérance est mauvaise : troubles digestifs et carences vitaminiques.

Taux de prothrombine : 98.84.88.100.88.

Dose totale : 164 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 105 : Monsieur J..., 32 ans

Tuberculose ulcéro-nodulaire du lobe supérieur droit traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine deux mois avant son entrée.

A son entrée, le 19 juillet 1962 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, infiltrat micro et macro-nodulaire du sommet avec quelques petites pertes de substance, et à gauche, nodules de l'apex.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine et isoniazide jusqu'en décembre 1962 ; puis pyrazinamide (3 c/j), viomycine et isoniamyl en février 1963 ; lobectomie supérieure droite le 8 avril 1963.

A sa sortie, le 18 juillet 1963 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont restées négatives.

— Radiologiquement, à droite, séquelles de l'intervention, et à gauche, disparition des nodules.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 59.28.37.37.59.74.

Dose totale : 155 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 106 : Monsieur L..., 52 ans

Tuberculose pulmonaire en 1962 traitée treize mois par streptomycine, isoniazide, cyclosérine et éthionamide, en diverses associations.

A son entrée, le 15 octobre 1963 :

— L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation accélérée, la toux est importante.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, viomycine et cyclosérine.

— Radiologiquement, à gauche, caverne avec niveau liquide entourée de nodules au niveau du sommet.

Le traitement comprend : viomycine, isoniazide et morphazinamide ou pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 28 mai 1964 :

- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, la caverne a disparu et les nodules ont régressé ; ceux qui persistent sont denses et stables.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 82.72.100.88.70.58.58.66.

Dose totale : pyrazinamide, 97 g ; morphazinamide, 172 g. Dose journalière : 1,50 g.

Durée : 8 mois 1/2.

• OBS. N° 107 : Monsieur B..., 59 ans

Chez un diabétique, découverte d'une tuberculose en 1963 traitée par la streptomycine, P.A.S., isoniazide, viomycine et éthionamide en diverses associations.

A son entrée, le 30 juillet 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, image de caverne se projetant derrière la clavicule entourée d'éléments nodulaires, et à gauche, opacité arrondie du sommet.

Le traitement comprend : isoniazide et éthionamide. En janvier : viomycine, isoniazide et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en juin 1964 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, régression de la caverne et des éléments nodulaires. La fermeture de la caverne se fait sous pyrazinamide.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 72.100.58.51.75.

Dose totale : 320 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 9 mois.

• OBS. N° 108 : Monsieur A..., 47 ans

Tuberculose du sommet droit découverte en décembre 1963. Traitée trois mois par P.A.S., isoniazide, streptomycine.

A son entrée, le 17 mars 1964 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, opacités non homogènes de projection rétro-claviculaire.

Le traitement comprend : streptomycine, P.A.S., isoniazide jusqu'en mai ; streptomycine, isoniazide jusqu'en août ; viomycine, isoniazide jusqu'en octobre ; pyrazinamide, viomycine, isoniazide jusqu'en septembre 1965.

A sa sortie, le 17 septembre 1965 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, les opacités ont régressé et se sont calcifiées.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 64.65.60.80... supérieur à 75.

Dose totale : 320 g. Dose journalière : 1,5 g. Durée : 11 mois.

• OBS. N° 109 : Monsieur B..., 27 ans

En janvier 1964, spléectomie à la suite d'un traitement irrégulier comprenant tous les antibiotiques connus.

1954 : pneumothorax gauche.

1962 : pneumothorax extra-musculo-périosté.

A son entrée, en janvier 1964 :

— L'état général est conservé et la vitesse de sédimentation est très accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, masse dense du sommet et infiltrat non homogène de projection axillaire. A gauche, séquelles des interventions ; il ne semble pas, en dehors de la cavité de spléectomie, y avoir d'éléments évolutifs.

Le traitement comprend : isoniazide, viomycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en août 1966 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, l'infiltrat a disparu et seul persiste un élément nodulaire dense. A gauche, l'aspect reste stable.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 72.50.50.65.71.85.78.58.68.82.75.

Dose totale : 1.285 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 18 mois.

• OBS. N° 110 : Monsieur L..., 71 ans

Tuberculose pulmonaire traitée à partir de 1960 par isoniazide et streptomycine (trois mois), puis par P.A.S., isoniazide et streptomycine (un an).

En 1962, poussée traitée par isoniazide, éthionamide et viomycine pendant cinq mois.

A son entrée, le 12 janvier 1962 :

— L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, volumineuse cavité du tiers moyen entourée de nodules, et à gauche, infiltrat nodulaire du sommet et de la base.

Le traitement comprend : isoniazide, éthionamide et viomycine. L'éthionamide est mal toléré et remplacé par le pyrazinamide.

A sa sortie, le 27 juillet 1963 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont toujours restées négatives.

— Radiologiquement, à droite, régression des opacités nodulaires et la cavité persiste, mais ses parois sont plus fines. A gauche, régression imparfaite des opacités nodulaires.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 82.80.90.90.

Dose totale : 250 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 4 mois 1/2.

• OBS. N° 111 : Monsieur L..., 41 ans

Tuberculose bilatérale traitée pendant neuf mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, en juin 1966 :

- L'état général est bon. Poids : 54 kg. La vitesse de sédimentation est normale.
- Les cultures pousseront et le bacille est résistant à l'isoniazide et à la streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, il persiste de gros éléments nodulaires du sommet confluents. À gauche, le parenchyme est normal.

Le traitement va comprendre : streptomycine et isoniamyl ; puis les six derniers mois : pyrazinamide (4 c/j), viomycine et isoniazide.

A sa sortie, en mars 1967 :

- L'état général est bon après un fléchissement passager.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis cinq mois.
- Radiologiquement, le nettoyage est complet, il persiste des éléments nodulaires petits et denses, stables depuis trois mois. A noter une amélioration radiologique sous pyrazinamide.

La tolérance est émaillée de troubles digestifs sur la fin du traitement, au moment de son interruption.

Taux de prothrombine : 88.44.79.103.61.

T.G.O. : 164 - 150.

T.G.P. : 142 - 320.

Dose totale : 344,50 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 112 : Monsieur P..., 45 ans

En 1962, il est traité pour une tuberculose pulmonaire droite par plusieurs associations : P.A.S., isoniazide et éthionamide, puis P.A.S., viomycine et cyclosérine pendant vingt mois.

En 1964, rechute bacillifère ; il reçoit trois mois isoniazide, viomycine et éthionamide.

A son entrée, le 17 novembre 1964 :

- L'état général est bon, toux importante.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, le parenchyme est indemne, et à gauche, il existe une cavité du sommet et de nombreux nodules du tiers moyen.

Le traitement comprend : viomycine, isoniazide et morphazinamide (3-4 c/j).

A sa sortie, le 20 novembre 1965 :

- L'état général est bon, la toux a cessé en trois mois.
- Les bacilloscopies sont toujours négatives.
- Radiologiquement, la caverne a disparu, quelques nodules persistent au niveau du tiers moyen gauche.

La tolérance est émaillée par quelques troubles digestifs.

Taux de prothrombine : 54.68.67.50.60.55.53.47.55.

Dose totale : 450 g. Dose journalière : 1,50-2 g. Durée : 12 mois.

• OBS. N° 113 : Monsieur J..., 37 ans

En 1952, pleurésie tuberculeuse traitée irrégulièrement par P.A.S., streptomycine et isoniazide jusqu'en 1964.

A son entrée, le 24 août 1964 :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, isoniazide et P.A.S.
- Radiologiquement, à droite, caverne au sein d'un infiltrat, et à gauche, épanchement pleural avec épaissement de la plèvre.

Le traitement comprend : viomycine, isoniazide et morphazinamide (6 c/j).

En janvier et février : décortication.

A sa sortie, le 30 mars 1966 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis quatre mois.
- Radiologiquement, séquelles de l'intervention et calcifications des sommets.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 50.70.60.76.55.55.58.60.

Anémie persistante à 3.800.000.

Dose totale : 520 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 114 : Monsieur G..., 38 ans

Tuberculose bilatérale excavée en 1966.

A son entrée, le 20 novembre 1966 :

- L'état général est altéré. Poids : 49 kg. La vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives ; pas de résistance.
- Radiologiquement, caverne du sommet et de la base au sein d'infiltrat non homogène et nodules du tiers moyen. À gauche, infiltrat excavé du sommet.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et éthionamide. Le 18 mai 1967 : lobectomie supérieure droite. Juin 1967-décembre 1967 : viomycine, isoniazide et morphazinamide (6 c/j).

A sa sortie, en décembre 1967 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies se sont négativées après l'intervention en novembre.
- Radiologiquement, à droite, séquelles de l'intervention, opacités de la base. à gauche, accélération de la fermeture de la cavité et régression de l'infiltrat.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 390 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 115 : Monsieur G..., 65 ans

1955 : pleurésie droite tuberculeuse traitée pendant six semaines par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

1962 : atteinte parenchymateuse traitée par P.A.S., isoniazide et éthionamide (six mois), puis pendant sept mois par P.A.S. et « un peu de streptomycine ».

A son entrée, en novembre 1964 :

- L'état général est médiocre, la fièvre élevée, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant au P.A.S., éthionamide, isoniazide, streptomycine, viomycine, cyclosérine.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat excavé du sommet ; à gauche, caverne du sommet avec dissémination nodulaire du reste du champ pulmonaire.

Le traitement comprend : viomycine, isoniazide et morphazinamide (6 c/j) pendant trois mois ; viomycine, isoniazide, morphazinamide (6 c/) et P.A.S. pendant quatre mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis quatre mois.
- Radiologiquement, à droite, calcifications du sommet, les cavernes ont régressé ; à gauche, opacités réticulo-nodulaires et calcifications du sommet.

La tolérance est bonne. Les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 540 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 116 : Monsieur E..., 41 ans

Tuberculose cavitairée dépistée en mai 1966. Reçoit un mois P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 21 juin 1966 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont positives, pas de résistance.
- Radiologiquement, à gauche, caverne isolée du sommet.

Le traitement comprend : juin à septembre : isoniazide, viomycine et morphazinamide (6 c/j) ; septembre à décembre : P.A.S., streptomycine et morphazinamide.

A sa sortie, en décembre 1966 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis trois mois.
- Radiologiquement, disparition de la caverne, élément cicatriciel dense.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 78.32.83.78.82.

Dose totale : 490 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 117 : Monsieur B..., 41 ans

1950 : collapsothérapie pour caverne de la base droite.

1952 : poussée évolutive contro-latérale traitée par P.A.S., isoniazide, streptomycine et collapsothérapie.

1966 : rechute.

A son entrée :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives. Le bacille est résistant à la streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, séquelles pleurales, scoliose trachéale ; à gauche, infiltrat du sommet et caverne juxta-hilaire avec niveau liquide.

Le traitement comprend : isoniazide, viomycine et pyrazinamide (6 c/j). La viomycine sera remplacée par le P.A.S. au bout de quatre mois.

À sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis le deuxième mois.
- Radiologiquement, la caverne disparaît au troisième mois et l'infiltrat régresse totalement.

La tolérance est marquée par un syndrome algo-dystrophique avec aggravation d'une maladie de Dupuytren préexistante.

Poids : 60,200 - 59,600 - 61,200 - 63 - 65 - 65,200 kg.

T.G.O. : 0,50 - 0,50 - 0,50 - 0,50 - 1,00 - 0,50 - 0,30 - 0,30 - 0,65 - 0,40 - 0,80 - 1,10 - 1,15 - 0,30/40 - 31 - 46 - 29.

T.G.P. : 0,70 - 0,70 - 0,30 - 0,80 - 0,75 - 0,70 - 0,70 - 0,60 - 0,65 - 0,55 - 1,00 - 0,95 - 2,15 - 0,70/36 - 23 - 31 - 32.

Dose totale : 720 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 8 mois 1/2.

• OBS. N° 118 : Monsieur L..., 52 ans

En 1962, pleurésie gauche avec bacilloscopies positives, traitée par P.A.S., isoniazide, puis isoniazide, éthionamide, viomycine, kanamycine et cyclosérine en différentes associations pendant dix-huit mois.

À son entrée, en avril 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, à côté des calcifications, macro-nodules à limites imprécises, et à gauche, outre les séquelles pleurales, infiltrat excavé du sommet.
- À noter une réticulation régulière en rapport probablement avec une silicose chez un carrier.

Le traitement comprend : cyclosérine, isoniazide, viomycine et pneumo-péritoïne.

En juillet 1964 : cyclosérine, isoniazide et morphazinamide (6 c/j).

À sa sortie, le 6 mars 1965 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, les opacités ont diminué de volume et se sont densifiées, la caverne a disparu.

La tolérance est bonne. Les troubles digestifs ont régressé après l'abandon du pneumo-péritoïne.

Taux de prothrombine : 57.82.74.88.88.65.76.65.78.

Dose totale : 665 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 9 mois.

Association pyrazinamide - isoniazide - P.A.S.

• OBS. N° 119 : Monsieur H..., 58 ans

Tuberculose découverte en 1951 et non traitée alors. Lors d'une aggravation, il reçoit isoniazide, streptomycine deux mois avant son admission.

A son entrée, le 16 avril 1963 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation peu accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, opacités nodulaires non homogènes du tiers supérieur du champ, réalisant un infiltrat rétro-claviculaire. A gauche, quelques macro-nodules de la moitié supérieure du champ, certains sont excavés.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et éthionamide. En juillet, l'éthionamide est remplacé par le pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 10 octobre 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, régression importante des opacités nodulaires droites avec calcifications, et à gauche, fermeture des cavernes, persistance de quelques éléments d'allure évolutifs.

La tolérance est marquée par des arthralgies épaule-main.

Taux de prothrombine : 100.80.88.

Dose totale : 105 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 120 : Monsieur L..., 44 ans

Tuberculose traitée quatre mois par isoniazide et P.A.S. en 1963.

A son entrée, le 18 octobre 1963 :

- L'état général est médiocre. Poids : 51 kg. La vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont positives, il n'y a pas de résistance.
- Radiologiquement, à droite, perte de substance entourée de nodules de l'apex, et à gauche, nodules flous de projection sous-claviculaires.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 14 février 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis trois mois.
- Radiologiquement, disparition de la perte de substance.

La tolérance est marquée par des troubles digestifs épisodiques.

Taux de prothrombine : 88 82.100.

Dose totale : 150 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 121 : Monsieur M..., 62 ans

En juillet 1963, un examen de médecine du travail permet de découvrir une tuberculose pulmonaire traitée trois semaines par streptomycine et isoniazide.

A son entrée, le 20 septembre 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, calcifications de l'apex droit, et à gauche, macro-nodules homogènes du sommet.

Le traitement comprend P.A.S., isoniazide et pyrazinamide.

A sa sortie, le 28 janvier 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, à droite, aspect inchangé, et à gauche, rétraction et diminution de volume avec densification des macro-nodules.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 72.68.54.70.88.

Dose totale : 160 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 4 mois 1/2.

• OBS. N° 122 : Monsieur F..., 33 ans

En septembre 1962, une hémoptysie fait découvrir une tuberculose pulmonaire.

A son entrée, le 9 octobre 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille ne présente pas de résistance.
- Radiologiquement, à gauche, il existe une masse axillaire homogène de projection du tiers moyen.

Le traitement comprend : streptomycine, P.A.S. et isoniazide pendant cinq mois.

En février : isoniazide, P.A.S. et morphazinamide.

A sa sortie, en juillet 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, on note une régression importante.

La tolérance est bonne : 81.96.78.82.

Dose totale : 264,50 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 123 : Monsieur J..., 57 ans

1940 : pleurésie tuberculeuse droite.

1943 : pleurésie tuberculeuse gauche.

En 1955, cinq mois de traitement à domicile ; les drogues utilisées ne peuvent pas être précisées.

1958 : rechute, pas de traitement.

En 1960, il reçoit P.A.S., isoniazide et éthionamide pendant six mois.

A son entrée, en décembre 1962 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation très accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, outre les séquelles pleurales à droite, macro-nodules du sommet, et à gauche, caverne de projection sous-claviculaire entourée de nodules.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide, diatox, pyrazinamide (3 c/j) et cyclosérine. En février : P.A.S., isoniazide et pyrazinamide. Le 26 août : thoracoplastie supérieure gauche, puis isoniazide et pyrazinamide.

A sa sortie, le 18 décembre 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, calcifications à droite, et à gauche, bon collapsus.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 88.100.80.75.100.80.100.

Dose totale : 415 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 12 mois.

• OBS. N° 124 : Monsieur A..., 56 ans

En 1943, découverte d'un diabète.

En 1955, tuberculose excavée du sommet gauche traitée par streptomycine et isoniazide.

En 1965, petite décompensation du diabète et découverte d'une rechute traitée par P.A.S. et viomycine.

A son entrée, en juillet 1965 :

— L'état général est assez bon.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, opacités nodulaires du sommet, et à gauche, au sein d'un infiltrat réticulo-nodulaire, on note une caverne.

Le traitement comprend : P.A.S. et isoniazide jusqu'en octobre, puis le morphazinamide est ajouté à la dose de 4 c/j.

A la sortie, en janvier 1967 :

— L'état général est bon.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, avant la mise en route du morphazinamide, il persistait des opacités du sommet droit, et à gauche, la caverne avait peu régressé. Sous pyrazinamide, on assiste à une régression des opacités nodulaires qui deviennent séquellaires, la caverne disparaît totalement.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 45.60.50.55.43.53.

Dose totale : 240,50 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 125 : Monsieur T..., 58 ans

Tuberculose pulmonaire traitée quatre mois par P.A.S., isoniazide, streptomycine et pneumothorax entretenu un mois, puis en ambulatoire par isoniazide, streptomycine. L'isoniazide est souvent pris seul pendant un an.

Rechute en 1964.

A son entrée :

— L'état général est très altéré : toux, expectoration, fièvre, accélération de la vitesse de sédimentation.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide.

— Radiologiquement, infiltrats des sommets avec cavernes volumineuses à droite et comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et pyrazinamide (4 c/j) pendant cinq mois.

A sa sortie :

— L'état général est bon, les signes pulmonaires ont régressé, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives depuis trois mois.

— Radiologiquement, disparition spectaculaire des cavernes ; il persiste des calcifications des sommets.

La tolérance est bonne. Les transaminases restent dans les limites de la normale. Cependant, il est à signaler un syndrome épaule-main très douloureux, mais bien calmé par les antalgiques.

Dose totale : 280 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 126 : Monsieur K..., 42 ans

En juillet 1966, découverte d'une tuberculose pulmonaire traitée un mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, en août 1966 :

— L'état général est bon, la température élevée, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'éthionamide.

— Radiologiquement, il existe un infiltrat poly-excavé du sommet droit.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine ; celle-ci provoque une intolérance et est remplacée par le pyrazinamide à la dose de 5 c/j.

A sa sortie, en juillet :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives depuis cinq mois.

— Radiologiquement, on assiste à une régression totale des lésions pulmonaires.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 74.51.56.54.80.66.

Dose totale : 426,50 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 127 : Madame D..., 36 ans

Tuberculose pulmonaire traitée deux ans par P.A.S., isoniazide, streptomycine en 1961.

En 1967, au cours d'une grossesse, découverte d'une rechute.

A son entrée :

— L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, à droite, infiltrat non homogène avec cavernes.

Le traitement comprend : isoniazide, P.A.S. et pyrazinamide.

A sa sortie :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies se négativent au deuxième mois.

— Radiologiquement, disparition des cavernes, mais persistance d'opacités floues du sommet.

La tolérance est marquée par des nausées et vomissements.

Après deux mois : anémie hypochrome, hypersidérémique ; fer sérique : 196 gam-mas ; capacité de saturation : 296 ; score sidéroblastique : 145.

Tout rentre dans l'ordre après quinze jours d'arrêt.

L'enfant naît sans malformation ni atteinte hépatique.

Poids : 45,900 - 48,300 - 51,200 - 53,400 kg.

T.G.O. : 0,90 - 1,30 - 1,25 - 0,15 - 0,20.

T.G.P. : 1,20 - 1,40 - 0,76 - 0,90 - 0,55.

Dose totale : 360 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois 1/2.

• OBS. N° 128 : Monsieur V..., 44 ans

En août 1951, cavernes du sommet droit traitées par pneumothorax droit et streptomycine.

Le 21 novembre 1963, lobectomie supérieure droite et sous-segmentectomie du lobe moyen avec énucléation de bloc caséux du lobe inférieur.

En 1964, spéléotomie d'une caverne du sommet droit.

A son entrée :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, séquelles des interventions, mais nodules de projection axillaire.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et morphazinamide.

A sa sortie, cinq mois après :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont restées négatives.

— Radiologiquement, disparition des nodules du sommet. Epithélialisation de la cavité de spéléotomie.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 52.58.52.60.

Dose totale : 431 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 129 : Monsieur F..., 52 ans

Tuberculose pulmonaire traitée de juin 1958 à mai 1959 par P.A.S., isoniazide et streptomycine, puis à domicile par diatox et isoniazide pendant huit mois.

A son entrée, en juillet 1964 :

— L'état général est conservé, la vitesse de sédimentation peu accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives. Le bacille est résistant à l'isoniazide, P.A.S. et streptomycine.

— Radiologiquement, à droite, infiltrat non homogène du sommet fait de nodules de taille variable, confluent, et à gauche, caverne au sein d'un infiltrat nodulaire.

Le traitement comprend : juillet 1965-février 1965 : P.A.S., isoniazide, streptomycine, éthionamide et cyclosérine. Février 1965 à juin 1965 : éthionamide, streptomycine et isoniazide. Juillet 1965 à décembre 1965 : P.A.S., isoniazide et pyrazinamide.

A sa sortie, en décembre 1965 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives depuis août 1965 (une première fois négative avant février 1965, puis positives).

— Radiologiquement, les images restaient stationnaires avant le pyrazinamide, puis à droite, régression de l'infiltrat, et à gauche, régression de l'infiltrat, la

caverne s'est modifiée, ses parois deviennent un fin liseré, mais sa taille augmente. Le malade sera envoyé au chirurgien pour une thoracoplastie complémentaire.

La tolérance est bonne, les transaminases restent dans les limites de la normale.
Dose totale : 290 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 7 mois 1/2.

Association pyrazinamide - éthionamide - streptomycine

• OBS. N° 130 : Monsieur A..., 30 ans

Tuberculose pulmonaire découverte en 1961, traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant sept mois, puis par viomycine et cyclosérine pendant huit mois.

A son entrée, le 7 décembre 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à gauche, rétraction avec scoliose trachéale et sommet poly-excavé.

Le traitement comprend : streptomycine (parfois viomycine), éthionamide et pyrazinamide.

A sa sortie, en juin 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, accentuation de la rétraction.

Le malade refuse l'intervention.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 110.90.88.

Dose totale : 280 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 131 : Monsieur M..., 47 ans

De 1959 à 1961, il est traité quatorze mois par streptomycine et isoniazide pour une tuberculose grave.

A son entrée, le 9 avril 1963 :

- L'état général est médiocre. Poids : 49 kg. Fièvre. Vitesse de sédimentation très accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives. Le bacille est résistant à l'isoniazide et au P.A.S., sensibilité diminuée à la streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat poly-excavé du sommet, et à gauche, macro-nodules du sommet et deux images de perte de substance au tiers moyen.

Le traitement comprend : éthionamide, streptomycine et P.A.S. En octobre : éthionamide, streptomycine et pyrazinamide. Thoracoplastie supérieure gauche le 22 mai 1964, puis même traitement.

- L'état général reste précaire, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis mars 1964.

— Radiologiquement, à droite, régression incomplète, et à gauche, sous la thoracoplastie, bon collapsus, disparition des cavernes, persistance de nodules dont certains paraissent encore évolutifs.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 84.110.88.68.100.87.80.74.36.

Dose totale : 472 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 12 mois.

Association pyrazinamide - éthionamide - cyclosérine

• OBS. N° 132 : Monsieur L..., 34 ans

En avril, première période d'une longue phase de tuberculose.

1957 : streptomycine et isoniazide (quatorze mois).

1958 : streptomycine, isoniazide et P.A.S. (neuf mois).

1959 : éthionamide, streptomycine, P.A.S., isoniazide, cyclosérine et viomycine pendant quatre ans, en associations variées et irrégulières.

Le 14 février 1964, pneumonectomie gauche avec isoniazide et éthionamide.

A son entrée, en juin 1964 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, pas d'images en évolution, et à gauche, séquelles de pneumonectomie avec déviation médiastinale.

Le traitement comprend : éthionamide, cyclosérine et morphazinamide.

A sa sortie, le 5 mars 1965 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont restées négatives.

— Radiologiquement, la déviation médiastinale s'est accentuée.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 55.66.38.80.61.

Dose totale : 720 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 13 mois.

• OBS. N° 133 : Monsieur B..., 42 ans

Tuberculose pulmonaire dont le début remonte à 1943. Il est traité par pneumothorax entretenu un an. Puis, en 1958, isoniazide et streptomycine sans contrôles pour une période indéterminée.

1962 : isoniazide, éthionamide et streptomycine de façon discontinue.

Puis en 1964 : isoniazide, streptomycine et isoxyl (trois mois), puis le malade accepte de se faire hospitaliser.

A son entrée :

— L'état général est médiocre avec hémoptysies, accélération de la vitesse de sédimentation.

— Les bacilloscopies sont positives. Le bacille est résistant à l'isoniazide et à la streptomycine.

— Radiologiquement, à droite, lésions diffuses du poumon avec de multiples cavernes, et à gauche, cavernes plus petites du sommet et axillaires.

Le traitement comprend : pyrazinamide (5 c/j) pendant vingt-cinq mois avec les associations suivantes : éthionamide-cyclosérine ; éthionamide-kanamycine.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies ne négativeront temporairement, mais seront positives à la sortie.
- Radiologiquement, régression presque complète des images du côté droit, mais aggravation à gauche.

La tolérance est bonne. Les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 1695,50 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 25 mois.

• OBS. N° 134 : Madame G... 37 ans

Tuberculose pulmonaire en 1961, traitée par streptomycine et isoniazide pendant un an.

1962 : aggravation. P.A.S., éthionamide, isoniazide et cyclosérine.

1963 : aggravation. P.A.S., isoniazide, éthionamide, viomycine pendant un an.

1967 : rechute.

A son entrée :

- L'état général est très altéré, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, rétraction du sommet et cavernes au sein d'opacités nodulaires confluentes et disséminées dans tout le champ ; à gauche, caverne au sein d'un infiltrat du tiers moyen.

Le traitement comprend : éthionamide, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général s'améliore, la vitesse de sédimentation reste accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives au deuxième mois.
- Radiologiquement, les opacités nodulaires se clairsèment, les cavernes régressent.

La tolérance est marquée par des nausées et vomissements.

T.G.O. : 0,30 - 0,70 - 0,90.

T.G.P. : 0,40 - 0,30 - 0,85.

Dose totale : 270 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 135 : Madame A..., 53 ans

1946 : pleurésie gauche dont on ne connaît l'étiologie.

1951 : tuberculose traitée par P.A.S., streptomycine, puis isoniazide (cinq mois), puis à domicile.

1959 : rechute. Mêmes antibiotiques à domicile.

1966 : à la suite d'une tentative d'autolyse, découverte d'une rechute.

- L'état général est médiocre, fièvre, subictère.

A son entrée :

- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, sous un épaissement de la plèvre apicale et une rétraction du sommet, caverne entourée d'éléments nodulaires ; à gauche, caverne du sommet.

Le traitement comprend : cyclosérine, éthionamide et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général s'est amélioré, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, les cavernes ont diminué de volume, mais elles persistent.

La tolérance est marquée par des troubles digestifs, diarrhée, gastralgies, arthralgies.

Poids : 44,700 ... 42 kg.

V.S. : 24-59, 8-26, 17-27, 6-16.

T.G.O. : 1,80 - 0,80 - 0,64 - 1,30.

T.G.P. : 0,60 - 0,50 - 0,30 - 0,40.

Dose totale : 225 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 136 : Monsieur B..., 53 ans

1965 : pleurésie tuberculeuse traitée cinq mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine sans poursuite du traitement à domicile.

1967 : rechute.

A son entrée :

- L'état général est précaire : fièvre, subictère, accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat excavé de projection sous-claviculaire ; à gauche, calcifications hilaires.

Le traitement comprend : cyclosérine, éthionamide et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général s'est amélioré, mais la vitesse de sédimentation reste accélérée.
- Les bacilloscopies se négativent au deuxième mois.
- Radiologiquement, l'infiltrat disparaît, mais persistance d'opacités réticulo-nodulaires.

La tolérance est marquée par des gastralgies, des paresthésies et des myalgies.

Poids : 64 - 65 - 64,200 kg.

V.S. : 100-108, 82-110, 40-74.

T.G.O. : 0,90 - 1,60 - 1,15 - 1,30.

T.G.P. : 0,95 - 0,60 - 0,45 - 0,30.

Dose totale : 210 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 137 : Monsieur M..., 31 ans

1952 : tuberculose pulmonaire traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

1967 : rechute.

A son entrée :

- L'état général est bon, mais amaigrissement.
- Les bacilloscopies sont négatives aux cultures.
- Radiologiquement, nodules du sommet avec petites pertes de substance à droite, et à gauche, calcifications.

Le traitement comprend : cyclosérine, éthionamide et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies restent négatives.
- Radiologiquement, disparition des images de pertes de substance.

La tolérance est bonne.

Poids : 68 - 68,900 - 68,200 kg.

V.S. : 3-8 - 1-3 - 3-6.

T.G.O. : 1,60 - 0,90 - 0,70 - 0,40 - 0,45.

T.G.P. : 1,40 - 1,60 - 1,45 - 0,30 - 1,10.

Dose totale : 270 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 138 : Monsieur N..., 54 ans

1951 : tuberculose pulmonaire traitée par P.A.S., streptomycine et pneumothorax (deux ans).

1954 : P.A.S., isoniazide à domicile.

1966 : rechute.

A son entrée :

- L'état général est peu altéré, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat étendu et excavé du sommet ; à gauche, infiltrat de projection axillaire.

Le traitement comprend : cyclosérine, éthionamide et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives au deuxième mois.
- Radiologiquement, persistance d'une petite caverne à droite, régression des autres éléments.

La tolérance est marquée par des troubles dyspeptiques et paresthésies des membres.

Poids : 55,800 ... 61 kg.

V.S. : 34-62, 15-37, 1-3, 5-11.

T.G.O. : 1,25 - 0,30 - 0,90 - 1,40 - 0,90 - 1,70 - 1,40.

T.G.P. : 0,30 - 0,35 - 1,20 - 1,60 - 0,70 - 0,80 - 0,70.

Dose totale : 260 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 139 : Monsieur F..., 43 ans

1958 : tuberculose pulmonaire traitée à domicile par P.A.S. et isoniazide pendant sept ans en cures discontinues, puis viomycine pendant quatre mois.

Rechute en 1966.

A son entrée :

- L'état général est peu altéré, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide.
- Radiologiquement, à droite, macro-nodules du tiers moyen, et à gauche, infiltrat non homogène du sommet et latéro-trachéal.

Le traitement comprend : cyclosérine, éthionamide et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général s'améliore, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies se négativent au deuxième mois.
- Radiologiquement, à droite, discrète régression des nodules et de l'infiltrat gauche.

La tolérance est bonne. Les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 275 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 95 jours.

• OBS. N° 140 : Monsieur B..., 58 ans

Tuberculose pulmonaire en 1941, traitée par pneumothorax insufflé (neuf ans).

1948 : streptomycine (trois mois), puis thoracoplastie.

1966 : kanamycine, isoniazide et cyclosérine pendant quelques mois.

A son entrée :

- L'état général est médiocre avec signes de suppuration.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, sous la thoracoplastie, caverne entourée de nodules ; à gauche, opacités floues du sommet avec petite caverne.

Le traitement comprend : cyclosérine, éthionamide et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général est meilleur, la vitesse de sédimentation reste accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives au deuxième mois.
- Radiologiquement, à droite, réduction de plus de moitié de la caverne et des opacités ; à gauche, la caverne a disparu.

La tolérance est bonne.

Poids : 55 - 55,500 - 56 kg.

V.S. : 81-112, 28-58, 25-50.

T.G.O. : 1,20 - 0,85 - 1,20 - 0,35.

T.G.P. : 0,75 - 1,60 - 0,95 - 0,60.

Dose totale : 220 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 141 : Monsieur L..., 17 ans

Tuberculose pulmonaire découverte six ans après le virage des réactions cutanées à la tuberculine.

A son entrée :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat excavé du sommet et comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique, et à gauche, caverne du sommet reliée au hile par de fins tractus.

Le traitement comprend : éthionamide, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies se négativent le deuxième mois.

— Radiologiquement, disparition des cavernes et persistance de quelques opacités homogènes et bien limitées.

La tolérance est marquée par des gastralgies et brûlures.

Poids : 67,500 - 73,200 - 73,100 kg.

V.S. : 26-46, 4-5, 4-5.

T.G.O. : 0,85 - 0,50 - 0,70 - 0,35 - 1,15.

T.G.P. : 1,30 - 0,30 - 0,95 - 0,20 - 0,80.

Dose totale : 320 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 142 : Monsieur D..., 32 ans

En 1966, découverte d'une image pulmonaire anormale traitée à domicile par isoniazide, streptomycine sans amélioration.

A son entrée :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, infiltrat non homogène du sommet droit.

Le traitement comprend : éthionamide, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, persistance de quelques nodules apicaux peu denses.

La tolérance est bonne. Les transaminases restent normales.

Poids : 69 - 73 - 76 - 76 kg.

V.S. : 4-6, 6-11, 4-9, 4-7.

T.G.O. : 0,40 - 0,20 - 0,60.

T.G.P. : 0,90 - 0,20 - 0,40.

Dose totale : 310 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 144 : Madame J...

Découverte d'une tuberculose pulmonaire lors d'un examen systématique.

A son entrée :

— L'état général est peu altéré, la vitesse de sédimentation est peu accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, infiltrat réticulo-nodulaire de projection sous et rétro-claviculaire.

Le traitement comprend : éthionamide, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, persistance de quelques nodules du sommet.

La tolérance est marquée par quelques troubles digestifs, nausées, anorexie.

Les transaminases restent normales.

Dose totale : 315 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 145 : Monsieur L..., 49 ans

1958 : infiltrat traité par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant un an.

1966 : rechute.

A son entrée :

— L'état général est altéré, associé à un éthylisme sévère avec vitesse de sédimentation accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives sans résistance du bacille.

— Radiologiquement, à droite, opacités floues de projection axillaire.

Le traitement comprend : éthionamide, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

— L'état général s'améliore, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies se négativent en trois mois.

— Radiologiquement, très nette régression des opacités.

La tolérance est marquée par des arthralgies.

Poids : 60,100 - 61,400 - 61 - 61,200 kg.

V.S. : 18-28, 10-25, 2-6, 6-10.

T.G.O. : 0,30 - 0,20 - 0,35 - 0,30 - 0,15.

T.G.P. : 0,25 - 0,20 - 0,30 - 0,30 - 0,20.

Dose totale : 320 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 146 : Monsieur G..., 58 ans

En 1950, traité pour tuberculose pulmonaire par P.A.S., streptomycine, puis courte période d'isoniazide.

1967 : découverte d'une nouvelle atteinte.

A son entrée :

— L'état général est satisfaisant, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine.

— Radiologiquement, à droite, infiltrat réticulo-nodulaire excavé du tiers supérieur du poumon ; à gauche, infiltrat de la moitié supérieure du poumon.

Le traitement comprend : cyclosérine, éthionamide et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont négatives au deuxième mois.

— Radiologiquement, à droite, régression des infiltrats, persistance d'une hyperclarté finement cerclée. A gauche, diminution de l'infiltrat de plus de moitié.

La tolérance est marquée par des myalgies et arthralgies.

Poids : 49,700 - 53,200 - 54,600 - 54,600 kg.

V.S. : 12-24, 27-50, 10-24, 6-16.

T.G.O. : 0,90 - 0,60 - 0,30 - 0,45 - 0,50.

T.G.P. : 0,40 - 0,95 - 0,50 - 0,60 - 0,25.

Dose totale : 345 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 147 : Monsieur S..., 39 ans

Tuberculose pulmonaire traitée par pneumothorax et pneumo-péritoine, P.A.S., puis isoniazide. Rechute en 1967.

A son entrée :

- L'état général est peu altéré, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide, P.A.S. et streptomycine.
- Radiologiquement, infiltrat excavé de projection hilare ; à gauche, opacités floues du sommet.

Le traitement comprend : cyclosérine, éthionamide et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies se négativent de façon durable.
- Radiologiquement, les cavernes diminuent de volume, certaines disparaissent, les opacités sont en régression.

La tolérance est parfaite.

Poids : 54,400 - 60 - 63 - 64 - 64 kg.

V.S. : 1-3, 3-9, 3-5, 2-7, 4-5.

T.G.O. : 0,75 - 1,20 - 0,90 - 1,10 - 0,95 - 0,85 - 0,90 - 0,30.

T.G.P. : 1,90 - 1,60 - 1,10 - 0,80 - 0,65 - 1,35 - 0,20 - 0,65.

Dose totale : 340 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 148 : Monsieur D..., 57 ans

1952 : tuberculose pulmonaire traitée par P.A.S., isoniazide et collapsothérapie.

En 1953 : thoracoplastie.

1967 : rechute.

A son entrée :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, sous les séquelles pleuro-pariétales, opacités floues parfois confluentes, réalisant des infiltrats ; à gauche, opacités réticulo-nodulaires du tiers moyen.

Le traitement comprend : cyclosérine, éthionamide et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation encore accélérée.
- Les bacilloscopies se négativent à partir du deuxième mois.
- Radiologiquement, discrète régression.

La tolérance est marquée par des gastralgies et arthralgies épaule-main.

Poids : 58,400 - 59 - 63,300 - 65 kg.

V.S. : 18-41 - 45-82 - 15-25.

T.G.O. : 0,80 - 0,60 - 0,65 - 0,30.

T.G.P. : 0,55 - 0,85 - 0,35 - 0,20.

B.S.P. : 57 -20 %, 21-7,5 %.

Dose totale : 340 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 149 : Monsieur G..., 28 ans

1959 : tuberculose pulmonaire traitée dix-huit mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

1967 : lors d'un contrôle pour primo-infection de ses enfants, on découvre une image pulmonaire anormale.

A son entrée :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, cavene rétro-hilaire droite au sein d'un infiltrat non homogène.

Le traitement comprend : cyclosérine, éthionamide et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont négatives au deuxième mois.
- Radiologiquement, la cavene disparaît au troisième mois et il persiste quelques nodules.

A noter une bronchite tuberculeuse associée.

La tolérance est bonne.

Poids : 82 - 81 - 83 - 83 - 84 kg.

V.S. : 28-90, 3-6, 2-6, 5-7, 1-2.

T.G.O. : 0,55 - 0,55 - 0,85 - 0,95 - 0,85 - 1,05 - 0,90 - 0,15 - 2,10 - 1,50 - 0,80.

T.G.P. : 0,75 - 0,55 - 1,25 - 1,15 - 1,20 - 0,45 - 0,60 - 0,60 - 1,20 - 1,20 - 1,00.

Dose totale : 435 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 150 : Madame B., 47 ans

1955 : tuberculose traitée par pneumothorax pendant trois mois.

1958 : prise irrégulière de streptomycine et isoniazide.

1962 : aggravation. Kanamycine, isoniazide, éthionamide et cyclosérine (un an).

1963 : isoniazide, cyclosérine, viomycine et P.A.S.

1967 : aggravation.

A son entrée :

- L'état général est médiocre avec adynamie, accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives. Le bacille est résistant à l'isoniazide, P.A.S., streptomycine, kanamycine et viomycine.
- Radiologiquement, opacités floues des sommets avec cavernes.

Le traitement comprend : éthionamide, cyclosérine et P.A.S. pendant deux mois, puis éthionamide, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général est meilleur, la vitesse de sédimentation reste accélérée.
- Les bacilloscopies restent positives.
- Radiologiquement, des cavernes disparaissent, certaines persistent, finement cerclées.

La tolérance est bonne.

T.G.O. : 0,35 - 0,70 - 0,40 - 0,45 - 1,36 - 1,20 - 0,40 - 1,00 - 0,70 - 0,55 - 0,50 - 1,00.

T.G.P. : 0,20 - 0,35 - 0,25 - 0,15 - 0,20 - 0,20 - 0,40 - 0,30 - 0,35 - 0,10 - 0,20 - 0,30.

Dose totale : 540 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 151 : Monsieur D..., 54 ans

Pleurésie tuberculose traitée en Allemagne de 1943 à 1945.

Puis de 1952 à 1954, tuberculose pulmonaire traitée à domicile par P.A.S., isoniazide, puis en 1964 par P.A.S., streptomycine, isoniazide quelques mois.

Rechute en 1966.

A son entrée :

— L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, à droite, opacités du sommet non homogènes avec petite caverne.

Le traitement comprend : cyclosérine, éthionamide et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies se négativent au troisième mois.

— Radiologiquement, petite opacité dense calcifiée.

La tolérance est marquée par des douleurs articulaires coude-main.

T.G.O. : 0,35 - 0,90 - 0,40 - 1,10/20 - 10 - 25 - 20.

T.G.P. : 0,40 - 1,10 - 0,30 - 0,15/ 9 - 3 - 7 - 5.

Dose totale : 630 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 7 mois 1/2.

• OBS. N° 152 : Madame G..., 71 ans

1956 : tuberculose pulmonaire traitée par P.A.S. streptomycine et isoniazide (quatre mois), puis isoniazide seul à domicile jusqu'en 1965.

1967 : rechute.

A son entrée :

— L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, à droite, sous un épaississement de la plèvre apicale, cavernes associées à des opacités floues disséminées dans le reste du champ pulmonaire ; à gauche, opacités non homogènes du tiers moyen ; de plus, on note une rétraction avec scoliose trachéale.

Le traitement comprend : éthionamide, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

— L'état général s'est amélioré, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies se négativent.

— Radiologiquement, à droite, régression de plus de moitié de la caverne et des opacités, et à gauche, persistance d'opacités du tiers moyen mieux limitées.

La tolérance est marquée par des troubles gastriques.

Poids : 37,200 - 39,200 - 41,600 - 41,500 - 44,200 kg.

V.S. : 38-71, 25-35, 11-24, 17-33, 17-35.

T.G.O. : 1,20 - 1,00 - 0,65 - 0,40 - 2,00 - 2,30 - 1,15 - 1,60 - 0,65 - 0,90 - 1,45 - 1,80 - 1,90 - 2,50.

T.G.P. : 1,80 - 0,25 - 1,30 - 0,30 - 1,50 - 0,50 - 0,30 - 0,80 - 1,80 - 0,40 - 0,45 - 0,80 - 1,20 - 1,80.

Dose totale : 630 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 153 : Monsieur B..., 63 ans

1956 : pleurésie tuberculeuse traitée dix mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine. De 1963 à 1965, il est traité pour une tuberculose parenchymateuse par P.A.S., isoniazide, streptomycine, éthionamide, cyclosérine, viomycine en diverses associations, puis thoracoplastie de cinq côtes avec drainage de Monaldi.
1967 : rechute.

A son entrée :

- L'état général est précaire, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives. Le bacille ne présente pas de résistance.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat non homogène fait de nodules confluent des deux tiers supérieurs du poumon ; à gauche, hyperclartées drainées et éléments nodulaires sous la thoracoplastie.

Le traitement comprend : P.A.S., éthionamide (trois mois) plus pyrazinamide (6 c/j) ; cyclosérine, éthionamide et pyrazinamide (6 c/j) pendant huit mois ; éthionamide et pyrazinamide pendant quinze mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies se négativent au deuxième mois.
- Radiologiquement, fermeture des cavités, régression des opacités, calcifications.

La tolérance est bonne.

Poids : 60,200 - 60,200 - 61,500 - 64 - 64,200 kg...

V.S. : 20-39, 20-39, 23-38, 4-20...

T.G.O. : 0,40 - 1,50 - 1,30 - 0,60 - 1,30 - 0,20 - 0,30 - 1,40 - 0,60 - 0,50 - 0,70 - 0,40 - 2,50 - 0,70 - 0,60...

T.G.P. : 0,70 - 1,05 - 1,05 - 1,10 - 0,40 - 0,40 - 0,85 - 0,40 - 0,85 - 0,50 - 0,70 - 0,20 - 9,50 - 0,55 - 0,30...

Dose totale : plus de 2.100 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 26 mois.

Association pyrazinamide - éthionamide - kanamycine

• OBS. N° 154 : Monsieur A..., 36 ans

Tuberculose bilatérale en 1955 traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant cinq mois et demi, puis travaille jusqu'en 1963 où se produit une rechute. De septembre 1963 à février 1964, il est traité par éthionamide, cyclosérine, P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 27 mars 1964 :

- L'état général est bon. Poids : 64 kg.
- Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, opacités nodulaires denses à contours nets du sommet ; à gauche, opacités nodulaires avec caverne de projection rétro-claviculaire.

Le traitement comprend : éthionamide, kanamycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en juillet 1964 :

— L'état général est bon.

— Les bacilloscopies sont toujours négatives.

— Radiologiquement, régression des opacités nodulaires et fermeture de la caverne.

Tolérance assez bonne, émaillée de quelques brûlures gastriques chez cet éthylique.

Dose totale : 110 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 3 mois 1/2.

• OBS. N° 155 : Monsieur B..., 28 ans

Découverte d'une tuberculose pulmonaire en juillet 1964 qui sera traitée en septembre par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, en août 1965 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant aux trois antibiotiques.

— Radiologiquement, il persiste de nombreux nodules de projection hilare gauche.

Le traitement comprend : morphazinamide (3 c/j) avec éthionamide et kanamycine.

A sa sortie, en février 1966 :

— L'état général est bon.

— Les bacilloscopies sont négatives depuis cinq mois.

— Radiologiquement, les opacités nodulaires ont disparu ; il persiste une petite hyperclarté stable à plusieurs examens successifs.

La tolérance est parfaite.

Taux de prothrombine : 65 - 66 - 66...

Dose totale : 255 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 156 : Monsieur R..., 51 ans

En 1945, tuberculose pleurale gauche traitée sept mois. A reçu du P.A.S.

En 1961, tuberculose bilatérale mais surtout gauche et mal de Pott traités dix mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine. Interventions pour le mal de Pott et culminectomie gauche.

A son entrée, le 10 juillet 1962 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, infiltrat non homogène du sommet et quelques nodules du tiers moyen et de la base ; à gauche, séquelles de l'intervention, épaissement de la plèvre apicale.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et éthionamide jusqu'en octobre ; kanamycine, éthionamide et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 19 avril 1963 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont restées négatives.

— Radiologiquement, à droite, régression incomplète des éléments, persistance de nodules encore flous à côté de calcifications ; à gauche, l'épaississement de la plèvre du sommet a diminué.

La tolérance est assez bonne, on note des algies et paresthésies des membres supérieurs et inférieurs.

Taux de prothrombine : 25.68.45.100.68.68.100.72.76.88.82.76.88.90.95.78.80.72.84.78.72.64.

Dose totale : 276 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 157 : Monsieur S..., 36 ans

Long passé de tuberculose ayant débuté par une tuberculose rénale en 1954, traitée sept mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine, puis quatre mois par de l'isoniazide seul.

En 1962, cystite tuberculeuse opérée. Il reçoit alors P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 25 février 1963 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation accélérée.

— Au point de vue pulmonaire, il n'y a pas de lésions évolutives.

— Sur le plan urinaire, pollakiurie avec pyurie sans bacillurie.

Le traitement comprend : kanamycine, éthionamide et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en août 1963 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— La pyurie a disparu.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 92.90.73.92.90.

Dose totale : 220 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 158 : Monsieur P..., 58 ans

Tuberculose pulmonaire bilatérale en 1950, traitée de façon fantaisiste.

Puis en 1962, il reçoit P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant neuf mois.

A son entrée, le 30 mars 1963 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, infiltrat excavé du tiers moyen ; à gauche, rétraction du sommet avec cavernes et éléments nodulaires flous.

Le traitement comprend : kanamycine, éthionamide et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 7 novembre 1963 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont restées négatives.

— Radiologiquement, à droite, persistance de quelques éléments en voie de calcifications denses, fermeture des cavernes ; à gauche, fermeture des cavernes, mais persistance d'éléments nodulaires à limites floues.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 75.78.82.82.80.75.

Dose totale : 340 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 159 : Monsieur C..., 31 ans

Tuberculose pulmonaire droite traitée par P.A.S., isoniazide, streptomycine et éthionamide pendant un an, puis par de l'isoniazide seul durant un an. Le début remonte à 1961.

Nouvelle rechute en 1963 où il reçoit de l'isoniazide et streptomycine pendant quelques mois.

A son entrée, le 11 février 1964 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide, cyclosérine et viomycine.
- Radiologiquement, à droite, séquelles de la lobectomie pratiquée en juillet 1963, cavité entourée d'éléments nodulaires de projection sous-claviculaire.

Le traitement comprend : kanamycine, éthionamide et pyrazinamide (4 c/j).

A sa sortie, en août :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis mai.
- Radiologiquement, la cavité a disparu et le trouble de ventilation de mars a régressé.

La tolérance biologique n'est pas effectuée régulièrement.

Taux de prothrombine : 78.51.41.

Dose totale : 223 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 6 mois 1/2.

• OBS. N° 160 : Monsieur M..., 56 ans

Décembre 1955 : premier traitement comprenant P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant sept mois, puis en 1957, à la suite d'une hémoptysie, reprise de la tuberculose traitée seize mois par isoniazide et streptomycine.

A son entrée, en mars 1961 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide (sous traitement, cette résistance va se modifier pour la viomycine, cyclosérine, streptomycine et isoniazide).
- Radiologiquement, à droite, opacités nodulaires du sommet et surtout, à gauche, cavité du sommet entourée de nombreux nodules.

Le traitement comprend, de mars à novembre : cyclosérine, viomycine, diatox, puis éthionamide, kanamycine et pyrazinamide avec thoracoplastie supérieure gauche.

A sa sortie, en juin 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis la thoracoplastie.
- Radiologiquement, à droite, séquelles calcifiées, et à gauche, sous la thoracoplastie, quelques opacités denses. Il est à noter une aggravation en octobre-novembre 1961.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 100.100.82.90.85.90.70.

Dose totale : 458 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 161 : Monsieur C..., 50 ans

Une hémoptysie en 1958 fait découvrir une tuberculose traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant un an, puis de l'isoniazide seul à domicile durant onze mois.

En 1960, rechute traitée à domicile par P.A.S. et isoniazide pendant dix mois.

A son entrée, le 5 janvier 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation peu accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille résistant à la kanamycine et streptomycine, sensibilité limite à l'isoniazide, éthionamide et P.A.S., diminuée à la viomycine.
- Radiologiquement, à droite, éléments nodulaires de petites tailles du sommet, et à gauche, caverne de 5 cm du tiers moyen, entourée de nodules.

Le traitement comprend : pasalca et kanamycine pendant trois mois ; puis pyrazinamide ou morphazinamide, éthionamide et kanamycine.

A sa sortie, en novembre 1963 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies se sont négativées en mars sous pyrazinamide.
- Radiologiquement, disparition des nodules à droite, et à gauche, fermeture de la caverne, il persiste quelques éléments nodulaires bien circonscrits.

Tolérance : troubles digestifs qui n'ont pas motivé l'arrêt du traitement.

Taux de prothrombine : 62.58.65.58.45.66.54.75.

Dose totale : pyrazinamide, 205 g ; morphazinamide, 72 g. Dose journalière : 2 g.

Durée : 9 mois.

• OBS. N° 162 : Madame P..., 70 ans

1955 : découverte de la tuberculose pulmonaire qui n'est pas traitée.

1965 : traitement par P.A.S., éthionamide et isoniazide de courte durée.

1966 : aggravation.

A son entrée :

- L'état général est médiocre avec cachexie, confusion et accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide.
- Radiologiquement, à droite, rétraction de l'hémithorax, caverne au sein d'un infiltrat étendu ; à gauche, infiltrat excavé du sommet.

Le traitement comprend : éthionamide, kanamycine et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général s'est amélioré mais reste précaire, la vitesse de sédimentation reste accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives après une négativation temporaire.
- Radiologiquement, à droite, les images régressent mais restent préoccupantes ; à gauche, amélioration plus franche.

La tolérance est marquée par des troubles digestifs, nausées, vomissements.

Poids : 29,800, 31,200, 33,600 kg.

V.S. : 70-85, 42-77, 19-37.

Les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 255 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 163 : Monsieur L..., 55 ans

Le 9 avril 1964, tuberculose excavée droite traitée trois mois par P.A.S., streptomycine et isoniazide, et ensuite six mois par isoniazide seul.

Du 28 septembre au 14 octobre 1966, éthionamide, viomycine et morphazinamide.

A son entrée, le 18 octobre 1966 :

— L'état général est conservé et la vitesse de sédimentation peu accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant aux trois antibiotiques.

— Radiologiquement, à droite, cavité du sommet entourée de nombreux nodules ; à gauche, opacité de projection axillaire homogène.

Le traitement comprend : éthionamide, kanamycine et morphazinamide (6 c/j).

A sa sortie, le 15 mars 1967 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, bonne réduction de la cavité et des nodules ; à gauche, disparition de l'opacité.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 260 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois 1/2.

• OBS. N° 164 : Monsieur A..., 51 ans

Préparation à une intervention pour une tuberculose évoluant depuis 1952 et ayant fait l'objet de multiples traitements, dont P.A.S., isoniazide, streptomycine et éthionamide en diverses associations.

A son entrée, le 26 novembre 1963 :

— L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, isoniazide, P.A.S. et cyclosérine ; sensibilité diminuée à la kanamycine et viomycine.

— Radiologiquement, à droite, macro-nodules du sommet, et à gauche, caverne du sommet.

Le traitement comprend : éthionamide, kanamycine et pyrazinamide (6 c/j) ; en février : cyclosérine, kanamycine et morphazinamide.

A sa sortie, le 26 juin 1964 :

— L'état général est médiocre.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, l'aspect reste inchangé.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 95.71.57.58.78.

Dose totale : 620 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 165 : Monsieur D..., 39 ans

Tuberculose pulmonaire dépistée en 1951 : P.A.S., streptomycine, pneumothorax gauche et droit (un an) ; puis P.A.S., isoniazide et streptomycine (deux ans) ; isoniazide seul (sept ans épisodiquement) ; pasinazide (un an) ; cyclosérine (sept mois seul).

A son entrée, le 20 novembre 1964 :

- L'état général est assez bon, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives, le bacille est résistant à la streptomycine et isoniazide.
- Radiologiquement, outre les séquelles pleurales, les sommets sont le siège d'une destruction totale par de multiples cavernes.

Le traitement comprend : kanamycine, éthionamide et pyrazinamide (6 c/j); en janvier 1965 : kanamycine, cyclosérine et morphazinamide (6 c/j).

A sa sortie, le 5 mars 1966 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis juin 1964.
- Radiologiquement, il persiste au niveau des sommets quelques opacités en voie de calcifications.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 100.88.100.100.57.45.50.42.86.64.90.68.58.78.88.82.66.58.70.62.82.64.65.53.

Dose totale : pyrazinamide, 180 g ; morphazinamide, 1.200 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 17 mois.

Association pyrazinamide - éthionamide - viomycine

• OBS. N° 166 : Monsieur L..., 39 ans

Une hémoptysie, en 1960, permet de découvrir une tuberculose pulmonaire traitée huit mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine. Arrêt de quelques mois, puis isoniazide seul plusieurs mois.

De décembre 1962 à mai 1963, P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 24 mai 1963 :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, au sein d'un sommet rétracté avec ascension des hiles et déviation trachéale, caverne au sein d'une opacité dense du sommet droit avec macro-nodules de projection sous-claviculaire.

Le traitement comprend : éthionamide, viomycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 14 juin 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, accentuation de la rétraction, fermeture de la caverne et disparition de l'opacité macro-nodulaire.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 90.89.95.

Dose totale : 110 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 2 mois 1/2.

• OBS. N° 167 : Monsieur D..., 56 ans

Tuberculose bi-apicale en 1945 dont le traitement est irrégulier et non précisé. En 1959, il reçoit pendant vingt-deux mois P.A.S., isoniazide et streptomycine, et un bilan, en 1961, fait modifier le traitement : il reçoit alors P.A.S., isoniazide, streptomycine, éthionamide et cyclosérine jusqu'à son entrée.

A son entrée, en mars 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives. Résistance à l'isoniazide.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat non homogène du sommet, et à gauche, infiltrat excavé de l'apex.

Le traitement comprend : mars-avril : isoniazide, viomycine et éthionamide ; mai-octobre : viomycine, éthionamide et morphazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en novembre :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies se négativent temporairement.
- Radiologiquement, amélioration temporaire ; apparition de cavité axillaire gauche.

La tolérance est marquée par des paresthésies et des myalgies ; il existe aussi une anémie à 3.900.000 avec hypochromie.

Il n'y a pas de surveillance biologique.

Dose totale : 257 g. Dose journalière : 1,5 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 168 : Monsieur R..., 59 ans

En 1962, pleurésie tuberculeuse avec caverne du sommet droit traitée dix mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

En mars 1965, rechute avec caverne et bacilloscopies positives, traitée huit mois par P.A.S., isoniazide, éthionamide et cyclosérine, puis le malade est transféré en sanatorium.

A son entrée :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont toujours positives.
- Radiologiquement, à droite, au sein d'un infiltrat nodulaire non homogène, il existe une volumineuse caverne.

Le traitement comprend : pyrazinamide (6 c/j) pendant quatre mois, associé à l'éthionamide et à la viomycine pour une dose totale de 211 g.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies se sont négativées depuis deux mois.
- Radiologiquement, la caverne a diminué de plus de moitié ; les contours sont nets ; il persiste quelques nodules de petite taille.

La tolérance clinique est bonne.

Taux de prothrombine : 57.58.62.64.

T.G.O. : 60-30.

T.G.P. : 50-15.

Dose totale : 211 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 169 : Monsieur P..., 44 ans

En avril 1956, il est traité pour une tuberculose pulmonaire par P.A.S., isoniazide et streptomycine, puis par viomycine, éthionamide et pyrazinamide.
Rechute en juillet 1966.

A son entrée :

- L'état général est bon. Poids : 52,200 kg. La vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives, il n'y a pas de résistance.
- Radiologiquement, il existe à droite une rétraction du sommet avec une caverne et une dissémination nodulaire sous-jacente. A gauche, une caverne se projetant au tiers moyen.

Le traitement comprend : chirurgie, trévantix, viomycine et morphazinamide (6 c/j).

A sa sortie, huit mois après :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, sous les séquelles de l'intervention, le parenchyme est normal, et à gauche, la caverne s'est fermée, les nodules ont régressé.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 80.61.61.41.62.71.

Dose totale : 527 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 170 : Monsieur L..., 58 ans

En 1958, il est traité pour tuberculose pulmonaire un an par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 24 octobre 1961 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant au rimifon.
- Radiologiquement, infiltrat du tiers moyen avec caverne, et à gauche, masse homogène du tiers moyen.

Le traitement comprend : viomycine, isoniazide et éthionamide les trois premiers mois, puis éthionamide, viomycine et pyrazinamide pendant huit mois.

A sa sortie, contre avis médical :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis six mois.
- Radiologiquement, persistance d'opacités non stabilisées des deux côtés.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 56.70.88.110.

T.G.O. : 140 - 71.

T.G.P. : 44 - 17.

Le malade sera hospitalisé quelques mois après avec des bacilloscopies positives et le bacille sera résistant à l'isoniazide, kanamycine et viomycine, et la sensibilité sera peu diminuée au pyrazinamide.

Dose totale : 694 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 171 : Monsieur B..., 32 ans

En 1949, tuberculose bilatérale traitée par pneumothorax droit entretenu jusqu'en 1953, et trois mois de streptomycine et P.A.S.

1960 : rechute traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant quinze mois. Nouvelle rechute en octobre 1963.

A son entrée, le 7 janvier 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, à l'isoniazide, à la cyclosérine et à l'éthionamide.
- Radiologiquement, à droite, séquelles du pneumothorax avec corps fibrinoïde, nodules non homogènes du sommet, et à gauche, poumon détruit par de nombreuses cavités.

Le traitement comprend : éthionamide, viomycine et morphazinamide ou pyrazinamide (6 c/j). Le 17 avril 1964 : pneumonectomie.

A sa sortie, le 26 septembre 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation sensiblement normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis l'intervention.
- Radiologiquement, les nodules du sommet ont totalement disparu.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 100.78.90.75.66.80.68.68.

Dose totale : morphazinamide, 401 g ; pyrazinamide, 95 g. Dose journalière : 3 g.

Durée : 9 mois.

• OBS. N° 172 : Monsieur T..., 66 ans

Tuberculose pulmonaire découverte à la suite d'une altération de l'état général, traitée quatre mois par P.A.S., isoniazide et éthionamide. Le bacille est alors résistant à l'isoniazide et à la cyclosérine (prélèvement de départ avant tout antibiotique).

A son entrée, le 9 avril 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, des images évoquant des bulles à parois très fines et des opacités denses rétro-claviculaires ; à gauche, opacités nodulaires de projection axillaire.

Le traitement comprend : éthionamide, viomycine et morphazinamide (6 c/j).

A sa sortie, le 15 juin 1965 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, à droite, régression des opacités denses et persistance des images bulleuses ; à gauche, séquelles calcifiées.

La tolérance est marquée par des troubles digestifs ; à la fin du traitement, gastralgies, vomissements et diarrhée.

Taux de prothrombine : 61.68.62.57.78.68.81...

T.G.O. : 122.

T.G.P. : 102.

Dose totale : 1.230 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 14 mois.

Association pyrazinamide - éthionamide - P.A.S.

• OBS. N° 173 : Monsieur L...

1952 : traité pour une tuberculose pulmonaire par P.A.S., isoniazide, streptomycine et pneumopéritoïne (trois ans).

1965 : rechute dépistée en 1964.

A son entrée :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives, le bacille est résistant au P.A.S., streptomycine et isoniazide.
- Radiologiquement, opacités non homogènes du tiers moyen gauche.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine et éthionamide pendant un mois, puis on ajoute la cyclosérine pendant un mois ; enfin, morphazinamide, éthionamide et P.A.S. pendant trois mois (morphazinamide : 2 c/j) ; exérèse au bout des trois mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies se sont négativées avant la morphazinamide.
- Radiologiquement, séquelles de l'intervention.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 90 g. Dose journalière : 1 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 174 : Monsieur B..., 38 ans

En octobre 1959, il se traite à domicile pour une tuberculose pulmonaire par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

En septembre 1961, les bacilloscopies sont positives.

A son entrée, le 22 septembre 1961 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide et à la streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, caverne du tiers moyen, et à gauche, nodule du sommet et grosse masse homogène rétro-claviculaire et caverne du tiers moyen.

Le traitement comprend : septembre-janvier : P.A.S., isoniazide et streptomycine. Janvier-mars : éthionamide et viomycine. Mars-octobre : éthionamide, P.A.S. et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en octobre 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis novembre 1961.
- Radiologiquement, persistance de quelques opacités en voie de calcifications et fermeture des cavernes.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 100.37.78.76.74.

Dose totale : 360 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 175 : Monsieur D..., 29 ans

Au cours d'une bilharziose vésicale, découverte d'une tuberculose pulmonaire.

A son entrée, le 9 décembre 1966 :

- L'état général est conservé, mais la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, opacité de projection hilare arrondie et dense.

Le traitement comprend : P.A.S., éthionamide et morphazinamide (5 c/j).

A sa sortie, le 30 mai 1967 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, petites opacités denses de projection hilare.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 300 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 176 : Monsieur L..., 44 ans

Ancienne tuberculose datant de 1943, traitée alors par pneumothorax pendant six ans ; puis, en 1961, cures discontinues d'isoniazide et de streptomycine.

A son entrée, le 16 août 1961 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide et à la streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, cavernes du sommet et du tiers moyen, au sein d'infiltrats nodulaires et grosses masses homogènes de projection axillaire. A gauche, séquelles du pneumothorax.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine et isoniazide ; puis en décembre : viomycine et éthionamide ; puis en mai 1962 : P.A.S., éthionamide et pyrazinamide (4 c/j).

A sa sortie, en décembre 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies se sont négativées, puis de nouveau épisodiquement positives.
- Radiologiquement, fermeture des cavernes, régression des infiltrats, persistance de quelques nodules calcifiés.

La tolérance est marquée par des troubles digestifs, nausées, vomissements.

Taux de prothrombine : 90.62.74.88.88.100.

Dose totale : 300 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 177 : Monsieur B..., 58 ans

En 1954, tuberculose pulmonaire traitée quatre mois par streptomycine et isoniazide, puis par isoniazide seul pendant plusieurs années.

En 1956, courte cure de P.A.S., isoniazide et streptomycine (trois mois).

En 1963, streptomycine et P.A.S. de façon irrégulière.

A son entrée, en mai 1964 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.

- Radiologiquement, à droite, au sommet, quelques opacités denses, et à gauche, rétraction du sommet avec nombreuses cavernes de tailles différentes et épaississement de la plèvre apicale.

Le traitement comprend : P.A.S., éthionamide et morphazinamide (3-4 c/j); puis kanamycine, isoniazide, cyclosérine, viomycine et morphazinamide en différentes associations.

A sa sortie, en mars 1965 :

- L'état général est meilleur, la vitesse de sédimentation reste un peu accélérée.
- Les bacilloscopies sont toujours positives.
- Radiologiquement, on assiste à des remaniements, mais les lésions sont toujours graves.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 75.55.52.92.89.60.69.64.64.52.59.

Dose totale : 602 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 10 mois.

• OBS. N° 178 : Madame H...

A la suite d'une tuberculose familiale, une image considérée comme séquellaire se modifie.

A son entrée :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, opacité nodulaire du sommet droit à contours flous.

Le traitement comprend : P.A.S., éthionamide et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général est identique.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, l'image diminue de taille et se densifie.

La tolérance est bonne, mais on note une tendance à la mélancolie et à la dépression. Les transaminases sont normales.

Dose totale : 360 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois 1/2.

Association pyrazinamide - streptomycine - P.A.S.

• OBS. N° 179 : Monsieur C..., 34 ans

Tuberculose pulmonaire traitée en 1953 pendant neuf mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

De novembre 1954 à mai 1957, pneumothorax et isoniazide seul.

Février 1960 : rechute. P.A.S., isoniazide et éthionamide.

Le 14 novembre : P.A.S., isoniazide, streptomycine, kanamycine, éthionamide et pneumo-péritoïne jusqu'à son entrée.

A son entrée, le 30 juin 1961 :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives, pas de résistance.

- Radiologiquement, à droite, opacités nodulaires de projection sous-claviculaire, et à gauche, caverne du sommet et opacités volumineuses et denses de projection axillaire.

Le traitement comprend : de juillet à décembre : P.A.S., streptomycine, isoniazide et éthionamide. Décembre à février 1962 : streptomycine, P.A.S. et pyrazinamide (3 c/j). En février : pneumonectomie gauche, puis P.A.S., viomycine et pyrazinamide.

A sa sortie, en juillet 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies se sont négativées en janvier 1962.
- Radiologiquement, à droite, régression des opacités, et à gauche, séquelles de l'intervention.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 92.68.74...

Dose totale : 300 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 180 : Monsieur C..., 33 ans

A la suite d'une gastrectomie en 1951, découverte d'une tuberculose pulmonaire comprenant plusieurs traitements épisodiques.

De janvier 1961 à septembre 1962, il reçoit P.A.S., isoniazide et streptomycine, viomycine et éthionamide.

Rechute en 1963.

A son entrée, le 30 août 1963 :

- L'état général est médiocre avec asthénie, fièvre et accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, cavernes du sommet et du tiers moyen, le parenchyme est remanié par une rétraction et des travées fibreuses ; à gauche, bulles à parois très fines.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 28 mai 1964 :

- L'état général est en reprise, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis novembre 1963.
- Radiologiquement, persistance de cavité dont les parois sont devenues très fines, les éléments des infiltrats ont régressé.

La tolérance est bonne et les taux de prothrombine restent à 80.

Dose totale : 436 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 9 mois.

• OBS. N° 181 : Monsieur S..., 34 ans

Découverte à la suite d'une atteinte de l'état général d'une tuberculose pulmonaire en 1962.

A son entrée, le 17 juillet 1962 :

- L'état général est peu altéré et la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont positives, il n'y a pas de résistance.

— Radiologiquement, à droite, infiltrat non homogène avec petites cavernes du tiers moyen, et à gauche, cavité de projection sous-claviculaire entourée de nodules flous.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide, streptomycine et éthionamide. En décembre : P.A.S., streptomycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en décembre 1963 :

— L'état général est satisfaisant.

— Les bacilloscopies sont négatives depuis huit mois.

— Radiologiquement, à droite, éléments nodulaires denses et stables, et à gauche, calcifications.

La tolérance : troubles névritiques sous isoniazide ; artérite des membres inférieurs opérée en décembre 1962.

Pas de taux de prothrombine, le malade étant sous anticoagulants.

Dose totale : 325 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 12 mois.

• OBS. N° 182 : Monsieur R..., 29 ans

Découverte de la médecine du travail d'une tuberculose pulmonaire en novembre 1963, traitée par P.A.S., isoniazide, streptomycine quelques mois.

A son entrée, le 4 février 1964 :

— L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, à gauche, opacités nodulaires non homogènes du sommet avec hyperclartés finement cerclées.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine. En juin : l'isoniazide est remplacé par le morphazinamide (4 c/j).

A sa sortie, le 24 septembre 1964 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies se sont négativées en juillet.

— Radiologiquement, les opacités ont disparu ; on note une calcification et des images bulleuses inchangées.

La tolérance est parfaite.

Taux de prothrombine : 65.70.75.

Dose totale : 210 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 183 : Monsieur L..., 25 ans

Dépistage d'une tuberculose en 1965.

A son entrée, le 10 août 1965 :

— L'état général est bon et la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives, pas de résistance.

— Radiologiquement, grosses masses à contours imprécis des sommets avec dissémination nodulaire.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine (trois mois). A partir de novembre : P.A.S., streptomycine et morphazinamide (6 c/j).

A sa sortie, en mai 1966 :

— L'état général est bon.

- Les bacilloscopies se sont négativées en janvier.
- Radiologiquement, régression de la masse du côté droit, excavation de celle de gauche, mais en voie de régression.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 615 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 184 : Monsieur C..., 37 ans

De décembre 1959 à juillet 1964, il est traité par les trois antibiotiques classiques de façon discontinue.

Entre en sanatorium en novembre 1965 pour une rechute.

A son entrée :

- Il est en crise de *delirium tremens* qui oblige à l'hospitalisation en milieu psychiatrique.
- Son état général est médiocre.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine et à l'isoniazide.
- Radiologiquement, à droite, il existe un infiltrat non homogène de la base et de la région axillaire avec de nombreuses cavernes. À gauche, on note un infiltrat non homogène des deux tiers inférieurs avec images de perte de substance associées à des éléments nodulaires de l'apex.

Le traitement comprend : pyrazinamide durant tout le séjour à la dose de 3 g par jour, pendant huit mois, associé au P.A.S. et à la viomycine.

A sa sortie :

- L'état général s'est amélioré.
- Les bacilloscopies se négativent à partir du cinquième mois de traitement.
- Radiologiquement, on assiste à la fermeture des cavernes et un nettoyage complet des éléments nodulaires. Seuls persisteront quelques opacités denses des bases.

La tolérance clinique est parfaite malgré le lourd passé éthylique.

Taux de prothrombine : 49.39.33.46.60.33.31.82.

Dose totale : 710 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 8 mois.

Association pyrazinamide - streptomycine - viomycine

• OBS. N° 185 : Monsieur C..., 45 ans

En 1961, il est traité pour un cancer cervical par cobalthérapie.

En 1964, il est découvert une tuberculose bilatérale, mais ne se traite pas.

A son entrée, en septembre 1966 :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives sans résistance particulière.
- Radiologiquement, on note une dissémination nodulaire bilatérale avec une caverne du sommet droit.

Le traitement comprend : streptomycine, cyclosérine et isoniazide jusqu'en novembre, puis morphazinamide (4 c/j), cyclosérine et streptomycine.

Evolution :

- Le premier traitement n'est pas supporté du fait des troubles digestifs.
- L'état général s'améliore, les images régressent.
- Les bacilloscopies vont se négativer après deux mois du traitement comprenant le pyrazinamide.
- Une nouvelle poussée en juillet survient. Le malade décède en août 1967.

La tolérance est mauvaise avec troubles digestifs, vomissement, dysphagie.

Le traitement sera interrompu à plusieurs reprises.

Taux de prothrombine : 84.76.83.59.79.66.66.67.

Dose totale : 333 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 7 à 8 mois.

• OBS. N° 186 : Monsieur A..., 66 ans

1952 : pleurésie tuberculeuse gauche et lésions parenchymateuses bi-apicales traitées neuf mois par P.A.S. et streptomycine.

1956-1957 : deux pneumothorax spontanés ; pas de traitement.

1963 : rechute traitée par P.A.S., streptomycine, isoniazide, éthionamide (deux ans).

1965 : les bacilloscopies sont positives après un court arrêt de traitement qui comprend alors morphazinamide, éthionamide et streptocycine.

A son entrée :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant au P.A.S., isoniazide, éthionamide et cyclosérine.
- Radiologiquement, opacités nodulaires des sommets et infiltrat du tiers moyen gauche.

Le traitement comprend : streptomycine, viomycine, morphazinamide (6 c/j) pendant dix mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis sept mois.
- Radiologiquement, régression des opacités des sommets avec de nombreuses calcifications, disparition de la caverne.

La tolérance est bonne. Dosage épisodique des transaminases qui sont normales.

Dose totale : plus de 890 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 10 mois.

Association pyrazinamide - cyclosérine - viomycine

• OBS. N° 187 : Monsieur S..., 60 ans

Lors d'un examen de médecine du travail, découverte d'une tuberculose pulmonaire en 1964.

A son entrée :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine.
- Radiologiquement, les sommets sont le siège d'opacités nodulaires floues associées à des cavernes.

Le traitement comprend : streptomycine, P.A.S., isoniazide (trois mois); puis isobenzacyl viomycine, cyclosérine (quatre mois); puis cyclosérine, viomycine, pyrazinamide (4 c/j) pendant cinq mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives lors du traitement par le pyrazinamide.
- Radiologiquement, après la mise en route du pyrazinamide, on assiste à un coup de fouet radiologique ; fermeture des cavités persistantes et disparition des nodules ; formation de bulles.

La tolérance est bonne et les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 250 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 188 : Monsieur V..., 33 ans

Tuberculose pulmonaire traitée de 1954 à 1956 par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

1964 : rechute traitée par isoniazide, éthionamide et P.A.S. pendant une période indéterminée.

1966 : nouvelle rechute.

A son entrée :

- L'état général est altéré avec accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives. Le bacille est résistant à l'isoniazide, éthionamide et streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat du tiers moyen excavé, et à gauche, un aspect réticulo-nodulaire.

Le traitement comprend : viomycine, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies se négativent.
- Radiologiquement, à droite, persistance de quelques opacités nodulaires denses d'allure cicatricielle.

La tolérance est bonne. Les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 255 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 189 : Madame D..., 40 ans

En 1953, infiltrat du sommet gauche traité onze mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

1955 : bacilloscopies positives. Traitement à domicile non précisé.

1964 : éthionamide en monothérapie, puis P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée :

- L'état général est médiocre, accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, évidemment du sommet gauche par une volumineuse caverne et dissémination nodulaire sous-jacente.

Le traitement comprend : viomycine, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général s'améliore, mais la vitesse de sédimentation reste accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives.
— Radiologiquement, l'aspect reste inchangé.
La tolérance est bonne, les transaminases sont normales.
Dose totale : 180 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 2 mois 1/2.

• OBS. N° 190 : Madame R..., 35 ans

1950 : tuberculose pulmonaire traitée par P.A.S. et exérèse.
1961 à 1963 : reprise évolutive traitée par cyclosérine, éthionamide, puis P.A.S. et éthionamide.

De 1963 à 1964 : streptomycine, éthionamide, cyclosérine et P.A.S.

En 1965 : persistance des bacilloscopies positives.

A son entrée :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation peu accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la cyclosérine, isoniazide et éthionamide.
- Radiologiquement, aucune anomalie permet d'expliquer les bacilles dans l'expectoration, calcifications et séquelles de l'intervention.
- La bronchoscopie montre une inflammation diffuse.

Le traitement comprend : viomycine, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général pulmonaire bactériologique et radiologique reste inchangé.
- La tolérance est bonne. Les transaminases sont dans les limites de la normale.
Dose totale : 350 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois.

Association pyrazinamide avec autres antibiotiques en cures variées

• OBS. N° 191 : Monsieur R..., 27 ans

Tuberculose pulmonaire en 1951, traitée irrégulièrement en cures de courte durée discontinues.

A son entrée, le 13 novembre 1962 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide, streptomycine, kanamycine, éthionamide, viomycine et P.A.S.
- Radiologiquement, les sommets sont le siège de plusieurs images de perte de substance entourées de nodules fous.

Le traitement sera remanié de nombreuses fois : terramycine et pyrazinamide (quatre mois). Mars 1963 : éthionamide, isoniazide et pyrazinamide (3 c/j). Interruption de cure de juillet à septembre. Septembre 1963-mai 1964 : kanamycine, éthionamide et pyrazinamide (3 c/j). Thoracoplastie le 21 mai. Puis éthionamide, viomycine, isoniazide et pyrazinamide en discontinu.

A sa sortie, le 23 mars 1965 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

- Les bacilloscopies se sont négativées une première fois en avril 1963 ; positives au retour de l'interruption de cure négatives en mars 1964.
- Radiologiquement, à droite, disparition progressive des éléments nodulaires et cavernes ; à gauche, l'évolution est plus lente, quelques opacités denses sous la thoracoplastie.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 100.72.90.100.95.100.100.100.96.80.100.60.82.88.56.62.73.76.88.

Dose totale : 910 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 20 mois.

• OBS. N° 192 : Monsieur D..., 29 ans

Découverte d'une tuberculose pulmonaire gravissime à la suite d'une longue période d'atteinte de l'état général. Il est traité par : P.A.S., isoniazide et streptomycine, mais choc au P.A.S. de décembre à janvier 1963 ; éthionamide, isoniazide, corticoïdes, protélysat ; puis kanamycine et cyclosérine ; puis kanamycine et pyrazinamide (6 c/j). Tentative de suicide.

A son entrée, le 7 juin 1963 :

- L'état général reste précaire, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives par intermittence.
- Radiologiquement, à droite, volumineuse bulle du sommet, infiltrat sous-jacent ; à gauche, infiltrat du sommet et caverne de la base au sein d'un infiltrat nodulaire.

Le traitement comprend : viomycine, isoniazide et pyrazinamide (6 c/j). Août : kanamycine et pyrazinamide (6 c/j). Novembre : kanamycine, viomycine, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j). Décembre : viomycine, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie, le 20 mars 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis décembre.
- Radiologiquement, après un foyer de la base gauche en novembre, à droite, affaissement de la bulle et rétraction, il persiste des opacités denses du sommet avec petite cavité résiduelle, et à gauche, opacité réticulée de la base.

La tolérance est marquée par une mélancolie avec nouvelle tentative de suicide. Dermatose mise sur le compte de la viomycine, mais n'a pas régressé après l'arrêt de celle-ci. Céphalées.

Taux de prothrombine : 80.88.100.68.70.100.70.75.86.

Dose totale : 760 g plus antérieurement. Dose journalière : 3 g. Durée : 10 mois.

• OBS. N° 193 : Monsieur S..., 36 ans

En 1950, pleurésie droite traitée un mois par P.A.S. et huit mois de repos.

En 1955, atteinte parenchymateuse ; streptomycine et isoniazide un an.

En 1958, atteinte bilatérale grave ; P.A.S., isoniazide et streptomycine (dix mois) ; éthionamide et viomycine (neuf mois) en 1959 ; lobectomie supérieure droite et thoracoplastie en décembre-janvier ; éthionamide, viomycine et diatox en 1960 ; réintervention ; puis isoniazide et kanamycine ; puis isoniazide seul jusqu'en 1961.

A son entrée, le 29 mai 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant aux principaux antibiotiques.
- Radiologiquement, à droite, séquelles des interventions et cavernes sous la thoracoplastie, et à gauche, nodules du sommet.

Le traitement comprend : cyclosérine, kanamycine et morphazinamide (3 c/j), spé-léotomie, puis myoplastie.

A sa sortie, en mars 1965 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis août.
- Radiologiquement, séquelles des interventions, persistance de quelques opacités du sommet sous la thoracoplastie.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 75.60.68.66.78.

Dose totale : 395 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 10 mois.

• OBS. N° 194 : Monsieur B..., 37 ans

En 1954, il est découvert une tuberculose pulmonaire bilatérale, mais plus importante à droite, pour laquelle il est traité vingt-deux mois par P.A.S., streptomycine et isoniazide en milieu spécialisé.

Une lobectomie supérieure droite est pratiquée en mars 1963.

En avril 1965, l'état général fléchit ; les bacilloscopies sont positives ; le bacille est résistant à la streptomycine, à l'éthionamide et à la viomycine ; pendant quatre mois, il reçoit isobenzacyl fort et éthionamide.

A son entrée, le 10 décembre 1965 :

- L'état général est altéré. Poids : 41,400 kg. La vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'éthionamide, à l'isoniazide et à la streptomycine.
- Radiologiquement, il existe un évidement du sommet droit sous les séquelles de l'intervention avec une dissémination nodulaire sous-jacente. À gauche, on note de nombreux nodules plus ou moins confluents se projetant à la partie moyenne.

Le traitement comprend : pyrazinamide à la dose de 5 c/j, associé à la kanamycine et l'isoxylyl, puis les trois derniers mois, on ajoute la cyclosérine et l'éthionamide.

A sa sortie, le 10 mai 1966 :

- L'état général s'est amélioré, mais la vitesse de sédimentation reste encore un peu accélérée.
- Les bacilloscopies sont toujours positives après six mois.
- Radiologiquement, on note à droite une régression des éléments nodulaires, mais la cavité reste de même taille, mieux circonscrite. À gauche, disparition presque totale des éléments nodulaires.

Le malade refuse la pneumonectomie envisagée et quitte l'établissement.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 50.54.60.42.

Dose totale : 337 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 195 : Monsieur H..., 57 ans

En janvier 1958, tuberculose bilatérale excavée, surtout à droite, traitée par streptomycine, P.A.S. et isoniazide jusqu'à septembre 1959, puis trois mois seul par de l'isoniazide.

En décembre 1959, quatre mois par isoniazide, kanamycine et éthionamide.

En décembre 1960, préparation à une lobectomie pratiquée le 17 janvier 1961 par viomycine et isoniazide.

A son entrée, le 2 mars 1961 :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, P.A.S., isoniazide et cyclosérine.
- Radiologiquement, à droite, séquelles de lobectomie, micro et macro-nodules parfois excavés du sommet, et à gauche, éléments nodulaires des deux tiers inférieurs du champ pulmonaire sans perte de substance.

Le traitement comprend : viomycine, isoniazide et diatox. Le 24 mars 1962 : thoracoplastie supérieure droite. Le 9 janvier 1962 : pyrazinamide (4 c/j), viomycine et kanamycine pendant cinq mois.

A sa sortie, le 28 juillet 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies se sont négativées en juin 1962.
- Radiologiquement, à droite, bon collapsus de la thoracoplastie, persistance de quelques éléments nodulaires du tiers moyen et régression totale à gauche.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 52.88.78.100.

Dose totale : 286 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 196 : Monsieur V..., 36 ans

Tuberculose ancienne découverte lors d'une pleurésie purulente. Nombreux traitements comprenant P.A.S., streptomycine, isoniazide, cyclosérine, viomycine et morphazinamide en diverses associations, mais les bacilloscopies restent positives.

1964 : lobectomie supérieure gauche et décortication, puis traitement de couverture par P.A.S. et morphazinamide pendant huit mois.

A son entrée :

- Les bacilloscopies sont positives, le bacille est résistant à l'éthionamide, isoniazide et streptomycine et sensible aux autres antibiotiques, notamment le pyrazinamide.
- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Radiologiquement, séquelles de l'intervention et opacités floues du sommet gauche. A droite, opacités réticulo-nodulaires de la moitié supérieure du champ.

Le traitement comprend : P.A.S., kanamycine et morphazinamide (5 c/j) pendant sept mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis quatre mois.
- Radiologiquement, à droite, nombreuses calcifications ; à gauche, régression totale des opacités.

La tolérance clinique et biologique est parfaite.

Dose totale : 310 g en hospitalisation, plus de 700 g à domicile. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 197 : Monsieur O..., 40 ans

1956 : première atteinte traitée trois mois et demi par P.A.S., isoniazide et streptomycine, puis par de l'isoniazide seul pendant un an.

1962 : deuxième rechute traitée trois mois par viomycine et éthionamide, puis six mois par de l'éthionamide seul.

A son entrée, en janvier 1965 :

— L'état général est moyen.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, à droite, on note quelques nodules du sommet, et à gauche, une caverne apicale entourée de nodules.

Le traitement comprend : P.A.S., kanamycine et morphazinamide (6 c/j), puis isobenzacyl et morphazinamide.

A sa sortie, en juin 1965 :

— L'état général est bon.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, régression des éléments nodulaires et fermeture de la caverne.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 84.76.70.66.

Dose totale : 543 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 198 : Monsieur Q..., 36 ans

Tuberculose bilatérale en 1962, traitée à domicile par P.A.S., streptomycine et isoniazide jusqu'en 1964.

En 1965, rechute bacillifère. Le bacille est résistant à l'isoniazide, P.A.S., streptomycine et à l'éthionamide. Il se traite de nouveau chez lui par isobenzacyl, éthionamide et streptomycine sans résultat. Devant l'aggravation, il entre en milieu spécialisé.

A son entrée, en juillet 1966 :

— L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant aux antibiotiques précédents.

— Radiologiquement, à droite, on note une rétraction du sommet avec de nombreux nodules et une image de caverne de projection au tiers moyen. A gauche, il existe de nombreux nodules, surtout au sommet.

Le traitement comprend : morphazinamide (6 c/j) associé à la cyclosérine et à la kanamycine. Celle-ci provoque une hématurie et est remplacée par la streptomycine qui est abandonnée au profit de la viomycine.

A la sortie, en mars 1967 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives depuis le mois d'août.

— Radiologiquement, disparition des éléments nodulaires, mais persistance de la cavité qui fait l'objet d'une intervention.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 67.35.52.67.68.76.50.82.68.

Dose totale : 710 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 8 mois.

Association pyrazinamide - isoniazide - éthionamide - streptomycine - cyclosérine - kanamycine - viomycine

• OBS. N° 199 : Monsieur C..., 34 ans

En juillet 1961, il est soigné pour tuberculose sans preuve bactériologique par P.A.S., isoniazide, streptomycine et cortancyl jusqu'à son hospitalisation.

A son entrée, le 8 novembre 1961 :

- L'état général est médiocre avec toux, fièvre, accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, au niveau du sommet, infiltrat non homogène avec petites cavités et, au tiers moyen, caverne au sein d'un infiltrat. À gauche, il n'existe pas de lésions en évolution.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine jusqu'en février 1962 ; puis streptomycine, isoniazide, éthionamide et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 30 octobre 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont toujours restées négatives.
- Radiologiquement, on assiste à une rétraction avec fermeture des cavités et régression des éléments nodulaires ; cette amélioration est nette sous pyrazinamide.

Taux de prothrombine : 115.110.76.

Dose totale : 310 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 200 : Monsieur G..., 55 ans

Tuberculose pulmonaire traitée en 1961 par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant trois mois, puis un an par isoniazide seul.

En avril 1963, rechute traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant trois mois.

A son entrée, le 4 octobre 1963 :

- L'état général est conservé. Poids : 56,500 kg. La vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives. Le bacille est résistant aux trois drogues.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat non homogène du sommet avec cavité ; à gauche, macro-nodules avec caverne de l'apex.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine jusqu'en avril 1964. Pyrazinamide (3 c/j), isoniazide, éthionamide et streptomycine en août 1964. Pyrazinamide, isoniazide et streptomycine.

A sa sortie, le 24 octobre 1964 :

- L'état général est en reprise. Poids : 58,700 kg. La vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis cinq mois.
- Radiologiquement, à droite, la caverne a disparu, les nodules sont en régression ; à gauche, disparition de la caverne, persistance de quelques nodules denses bien limités.

La tolérance est parfaite.

Taux de prothrombine : 58 ... 60.65.

Dose totale : 315 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 201 : Monsieur D..., 40 ans

Tuberculose grave bilatérale en 1964, traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant sept mois.

A son entrée, en 1966 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine et à l'isoniazide.
- Radiologiquement, infiltrats excavés des sommets.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide, streptomycine, éthionamide et pyrazinamide (6 c/j) pendant six mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est encore accélérée.
- Les bacilloscopies sont toujours positives.
- Radiologiquement, régression des infiltrats, mais persistance des cavités qui ont diminué de volume.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 540 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 202 : Monsieur Q..., 71 ans

Tuberculose pulmonaire traitée de 1951 à 1954 par P.A.S., streptomycine, puis isoniazide.

A son entrée, en 1964 :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, infiltrat non homogène du sommet et quelques nodules de la base, et à gauche, au sein d'un infiltrat, plusieurs cavernes et des nodules de la base.

Le traitement comprend : éthionamide, isoniazide, cyclosérine et pyrazinamide (4 c/j) pendant onze mois.

A sa sortie (décès) :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives depuis trois mois.

— Radiologiquement, les cavernes persistent, mais les infiltrats ont régressé.

Le malade décède d'hémoptysies répétées et incoercibles au cours d'une poussée de cirrhose.

Dose totale : 410 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 11 mois.

• OBS. N° 203 : Monsieur P..., 63 ans

Depuis 1963, multiples traitements avec différentes associations.

A son entrée, le 23 juillet 1965 :

— L'état général est altéré. Poids : 47 kg. La vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives. Le bacille est résistant à la streptomycine, isoniazide, viomycine et cyclosérine.

— Radiologiquement, à droite, caverne au sein d'un infiltrat du sommet, et à gauche, infiltrat excavé du tiers moyen.

Le traitement comprend : isoniazide, kanamycine, trévintix et morphazinamide (6 c/j). Tentative de P.A.S. non supporté.

A sa sortie du 3 juillet 1967 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives depuis avril 1967.

— Radiologiquement, régression de plus de moitié des cavernes, leurs parois sont très fines et disparition totale des infiltrats.

La tolérance est parfaite.

Taux de prothrombine : 60.55.51.62.56.49.37.70.62.31.33.77.65.56.76.75.65.

A signaler une anémie à 2.800.000, persistant plusieurs mois sans que soit observée une spoliation.

Dose totale : 1.880 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 24 mois.

• OBS. N° 204 : Monsieur F..., 37 ans

En 1960, douze mois de traitement à domicile par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

Le 7 juillet 1964, atteinte pleurale et apicale droite : éthionamide, streptomycine et isoniazide pendant cinq mois, puis isobenzacyl fort six mois à domicile.

A son entrée, le 15 octobre 1965 :

— L'état général est peu altéré, la vitesse de sédimentation élevée.

— Les bacilloscopies sont positives, pas de résistance.

— Radiologiquement, à droite, au sein d'un infiltrat macro-nodulaire, on note une caverne, et à gauche, des opacités de projection sous-claviculaire.

Le traitement comprend : éthionamide, kanamycine, isoniazide et morphazinamide (6 c/j).

A sa sortie, le 28 juin 1966 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives depuis janvier.

— Radiologiquement, disparition des cavernes et régression importante des nodules ; il persiste quelques éléments bien limités.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 75.47.52.66.78.85.

Dose totale : 606 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 8 mois 1/2.

• OBS. N° 205 : Monsieur N..., 46 ans

En 1960, tuberculose du poumon droit traitée cinq mois par streptomycine, P.A.S. et isoniazide.

Rechute traitée trois mois par les mêmes drogues.

En 1966, aggravation radiologique et bacilloscopies positives.

A son entrée, le 8 novembre 1966 :

- L'état général est altéré, la température et la vitesse de sédimentation élevées.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'éthionamide.
- Radiologiquement, à droite, épanchement liquidien, nombreuses cavernes avec infiltrat péri-cavitaire, et à gauche, macro-nodules axillaires.

Le traitement comprend : éthionamide, isoniazide, kanamycine et morphazinamide (3 c/j). En juin : isoniazide, cyclosérine et morphazinamide.

A sa sortie, le 28 novembre 1967 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis mars.
- Radiologiquement, à droite, séquelles pleurales, disparition des cavernes, persistance de quelques éléments nodulaires ; à gauche, régression totale.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 49.72.63.50.68.50.56.62.70.71.72.

Dose totale : 540 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 12 mois.

• OBS. N° 206 : Monsieur G..., 34 ans

Tuberculose en 1952 ayant fait l'objet de multiples traitements comprenant plusieurs associations diverses.

A son entrée, le 28 juin 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives. Le bacille est résistant à l'isoniazide et à l'éthionamide.
- Radiologiquement, opacités nodulaires du sommet, et à gauche, caverne sous-claviculaire entourée de nodules et infiltrat de projection para-hilaire au tiers moyen.

Le traitement comprend : isoniazide, éthionamide et kanamycine. En janvier, il est ajouté le pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 29 mai 1964 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis janvier.
- Radiologiquement, nettoyage complet des opacités nodulaires et fermeture de la caverne.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 75.90.58.64.

Dose totale : 179 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 207 : Monsieur M..., 48 ans

Tuberculose pulmonaire découverte en 1956, traitée irrégulièrement jusqu'en 1959, enfin à domicile par de courtes cures de P.A.S., isoniazide ou streptomycine.

A son entrée, en 1966 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille résistant à l'isoniazide et à la streptomycine.
- Radiologiquement, cavene du sommet droit au sein d'un infiltrat nodulaire, et à gauche, dissémination nodulaire du sommet.

Le traitement comprend : kanamycine, isoniazide, éthionamide et pyrazinamide (4 c/j).

A sa sortie, six mois après :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est sub-normale.
- Les bacilloscopies sont positives, mais intervention qui les négativera, puis quatre mois des mêmes antibiotiques.
- Radiologiquement, à droite, séquelles de l'intervention, et à gauche, régression des nodules dont certains sont calcifiés.

La tolérance est bonne. Pas de surveillance biologique.

Dose totale : 310 g. Dose journalière : 2g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 208 : Monsieur S..., 33 ans

1954 : tuberculose pulmonaire bilatérale traitée trois mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

En 1960, il prend les mêmes antibiotiques pendant six mois.

Puis traitement à domicile en 1961 par P.A.S. et isoniazide.

En 1963, durant un an, streptomycine, éthionamide et P.A.S., puis irrégulièrement à domicile.

A son entrée :

- L'état général est médiocre avec toux, dyspnée, expectoration purulente, fièvre et accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, volumineuse cavene à parois épaisses avec dissémination nodulaire sous-jacente, et à gauche, infiltrat du sommet et cavene de la base.

Le traitement comprend : isoniazide, éthionamide, kanamycine et pyrazinamide (4 c/j).

A sa sortie, quatre mois après :

- L'état général est meilleur, la vitesse de sédimentation est encore un peu accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, les images de perte de substance disparaissent, mais il persiste des opacités nodulaires encore mal limitées des sommets.

La tolérance est bonne. Les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 195 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 209 : Monsieur L..., 63 ans

Tuberculose pulmonaire découverte en 1960, traitée un an par P.A.S. streptomycine et isoniazide.

Puis de juillet 1962 à mars 1963 par viomycine, éthionamide et cyclosérine.

A son entrée, le 7 avril 1964 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide et à l'éthionamide.
- Radiologiquement, à droite, cavernes au niveau du tiers moyen, entourées de nodules dont certains sont calcifiés. A gauche, nombreux nodules du sommet.

Le traitement comprend : isoniazide, viomycine, éthionamide, et en juillet, le morphazinamide est ajouté à la dose de 6 c/j.

Interruption de traitement du 13 novembre au 15 janvier 1965.

A sa sortie, le 5 mai 1965 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies se sont négativées en octobre 1964.
- Radiologiquement, nettoyage complet des cavernes et opacités nodulaires, il persiste des calcifications aux sommets.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 57.75.65.78.68.62.

Dose totale : 520 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 9 mois.

• OBS. N° 210 : Monsieur D..., 52 ans

Tuberculose remontant à 1952 avec de multiples traitements.

A son entrée, le 30 octobre 1963 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont négatives à l'entrée mais positives en décembre.
- Radiologiquement, séquelles pleurales à droite, et à gauche, infiltrat homogène de projection axillaire et opacité trabéculaire du sommet.

Le traitement comprend : éthionamide, isoniazide et viomycine jusqu'en décembre. Le pyrazinamide est ajouté en janvier 1964 (3 c/j).

A sa sortie, en avril 1964 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies, positives en décembre, se sont négativées en deux mois.
- Radiologiquement, il n'y a pas eu de modifications jusqu'en janvier, puis régression de plus des trois quarts de l'infiltrat et des images du sommet.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 61.50.45.75.

Dose totale : 165 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 213 : Monsieur M..., 26 ans

Tuberculose pulmonaire bilatérale gauche traitée à domicile et en milieu spécialisé, onze mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 13 juillet 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, masses nodulaires de projection du tiers moyen et para-hilaire, et à gauche, macro-nodules du tiers moyen et sous-claviculaire externe.

Le traitement comprend : isoniazide, viomycine et éthionamide jusqu'en janvier 1963 ; puis pyrazinamide (3 c/j) en plus.

A sa sortie, en avril 1963 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont toujours négatives.
- Radiologiquement, le pyrazinamide accélère le nettoyage radiologique ; à droite, image thoracique normale, et à gauche, persistance de quelques nodules en voie de calcifications.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 23.100.88.

Dose totale : 172 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 214 : Monsieur G..., 45 ans

En janvier 1961, découverte d'une tuberculose historique du côté droit traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine, puis pneumothorax spontané sous corticoïdes.

A son entrée, le 18 avril 1961.

- L'état général est altéré et la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, à l'isoniazide et au P.A.S.
- Radiologiquement, le pneumothorax est guéri à droite, le sommet est occupé par une volumineuse bulle et éléments nodulaires dans le reste du champ pulmonaire ; à gauche, infiltrat axillaire excavé.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine et isoniazide. En octobre : P.A.S., streptomycine, isoniazide et éthionamide. En janvier : P.A.S., isoniazide, éthionamide et kanamycine. En janvier 1963 : viomycine, isoniazide, éthionamide et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en mai 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis mars 1962.
- Radiologiquement, après une distension de la bulle du sommet, elle régresse. Les autres éléments de la tuberculose ont disparu. Pas de fait particulier sous pyrazinamide.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 89.95.89.75.

Dose totale : 195 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 215 : Monsieur V...

Dépistage par un examen systématique de médecine du travail d'une tuberculose pulmonaire en juin 1967.

A son entrée, le 7 juillet 1967 :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives, il n'y a pas de résistance.
- Radiologiquement, infiltrat excavé des sommets.

Le traitement comprend : P.A.S., éthionamide, isoniazide et streptomycine. En octobre, la streptomycine est remplacée par le morphazinamide (6 c/j).

A sa sortie, en décembre :

- L'état général est bon ; gain pondéral de 8 kg.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis novembre.
- Radiologiquement, on assiste depuis la mise en route du morphazinamide à un coup de fouet radiologique : régression des cavernes de plus de moitié, ainsi que des infiltrats péri-cavitaires.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 224,50 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 216 : Monsieur B..., 53 ans

Le 8 janvier 1967, découverte d'une tuberculose pulmonaire traitée d'abord par P.A.S., isoniazide et streptomycine, puis à partir de février, devant le peu d'amélioration par P.A.S., trévintix, isoniazide et morphazinamide.

A son entrée, le 18 avril 1967 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat du sommet excavé en voie de régression, infiltrat de la base non homogène, et à gauche, infiltrat du sommet comportant deux cavernes à parois épaisses et infiltrat nodulaire de la base.

Le traitement est poursuivi sous forme de P.A.S., trévintix, isoniazide et morphazinamide.

A sa sortie, le 27 septembre :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis juin.
- Radiologiquement, à droite, les cavernes ont disparu, il ne persiste que quelques éléments nodulaires limités, il en est de même à gauche. Les infiltrats de la base ont disparu, restent quelques nodules en voie de régression.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 48.63.80.80.

Dose totale : 213 g (5 c/j). N'est pas compris le traitement avant l'entrée (250 g).

• OBS. N° 217 : Monsieur R..., 55 ans

Découverte d'une tuberculose pulmonaire en mai par un examen systématique.

A son entrée, le 2 juillet 1963.

- L'état général est médiocre. Poids : 43,600 kg. La vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'éthionamide, une sensibilité limite à l'isoniazide et au P.A.S.
- Radiologiquement, à droite, hyperclarté globale, et à gauche, une caverne du sommet avec infiltrat nodulaire.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et éthionamide. En octobre : est ajouté le morphazinamide (3 c/j). Mai 1964 : résection apico-dorsale gauche et thoracoplastie.

A sa sortie, le 22 mars 1965 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis janvier.
- Radiologiquement, bon collapsus gauche et persistance de quelques nodules denses.

La tolérance est marquée en décembre par des plaques pellagroïdes des membres. Taux de prothrombine : 89.100.86.100.65.15.56.58.65.76.

Dose totale : 410 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 10 mois.

Association pyrazinamide - isoniazide - streptomycine - cyclosérine - kanamycine - viomycine - P.A.S.

• OBS. N° 218 : Monsieur A..., 52 ans

Découverte en novembre 1962 à la suite d'un examen systématique d'une tuberculose pulmonaire.

A son entrée, en décembre 1962.

- L'état général est médiocre, fièvre, vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, éléments nodulaires de taille variable, disséminés dans les champs pulmonaires et cavernes des sommets.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine et isoniazide. Mars : l'éthionamide est ajouté, puis interruption de cure de deux mois. A son retour, en juillet : P.A.S., streptomycine, isoniazide et pyrazinamide.

A sa sortie, le 4 décembre 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies négativées avant le traitement par le pyrazinamide, sont positives au retour de l'interruption et de nouveau négativées deux mois après.
- Radiologiquement, nettoyage complet des infiltrats ; il persiste des cavités au sommet finement cerclées.

La tolérance est bonne. Pas de surveillance biologique.

Dose totale : 215 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 219 : Monsieur P..., 43 ans

En mai 1966, une tuberculose pulmonaire est découverte lors d'un examen systématique. Le traitement comprend isoniazide, streptomycine et P.A.S. qui est abandonné à cause d'un choc à ce produit.

A son entrée, le 28 juin :

- L'état général est bon. Poids : 56 kg. La vitesse de sédimentation sub-normale.
- Les bacilloscopies sont positives. Pas de résistance.
- Radiologiquement, à droite, de nombreux nodules du sommet non homogènes, et à gauche, caverne du sommet associée à des éléments nodulaires.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant cinq mois ; puis le morphazinamide est ajouté en novembre (5 c/j).

A sa sortie, en juillet 1967 :

- L'état général est bon. Poids : 63,400 kg.
- Les bacilloscopies sont négatives. Elles se sont négativées en décembre, un mois après la mise en route du morphazinamide.
- Radiologiquement, les nodules ont tous régressé, laissant des éléments denses, stables à plusieurs examens successifs. A gauche, il persiste une cavité résiduelle finement cerclée.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 64.65.64.74.68.56.67.67.56.71.70.

Dose totale : 595,50 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 220 : Monsieur D..., 30 ans

Tuberculose traitée depuis un an par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, un lobe supérieur détruit avec dissémination nodulaire du reste du champ pulmonaire, et à gauche, infiltrat nodulaire du tiers moyen.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide, streptomycine et pyrazinamide (6 c/j) pendant douze mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, régression des nodules dont certains sont calcifiés, bulles du sommet ; à gauche, disparition des images.

La tolérance est bonne. Les transaminases sont normales.

Dose totale : 1.018 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 12 mois.

• OBS. N° 221 : Monsieur A..., 45 ans

Tuberculose pleurale droite traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine en 1965 pendant deux mois.

A son entrée, pour complément de traitement :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, opacités à limite floue de la base.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine, isoniazide et morphazinamide (5 c/j) pendant douze mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Radiologiquement, comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique droit.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 745 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 12 mois.

• OBS. N° 222 : Monsieur F..., 27 ans

En janvier 1961, à la suite d'une mononucléose infectieuse, découverte d'une tuberculose pulmonaire traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant trois mois.

A son entrée, le 8 décembre 1961 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille ne présente pas de résistance.
- Radiologiquement, à droite, pas de lésions en évolution, et à gauche, volumineuse opacité dense de projection axillaire entourée de nodules.

Le traitement comprend : décembre-octobre 1962 : P.A.S., isoniazide et streptomycine. Octobre-mars : est ajouté le pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 1^{er} mars 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
 - Les bacilloscopies sont négatives depuis trois mois.
 - Radiologiquement, persistance de quelques nodules denses de projection axillaire.
- La tolérance est marquée par une diarrhée fréquente.

Taux de prothrombine : 78.95.88.89.82.80.

Dose totale : 240 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 223 : Monsieur S..., 45 ans

1927 à 1929 : tuberculose bilatérale traitée par pneumothorax droit et gauche avec oléothorax.

1947 : fistule des oléothorax ; mise en aspiration.

1949 et 1951 : mise à plat.

1954 : reçoit de l'isoniazide seul.

De 1957 à 1959 : vingt-quatre mois de traitement. P.A.S., isoniazide et streptomycine.

De 1961 à 1962 : bacilloscopies épisodiquement positives.

A son entrée, le 13 juillet 1963 :

- L'état général est médiocre avec fièvre et accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille résistant au P.A.S., isoniazide et streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, sous un épaississement de la plèvre, infiltrat excavé du sommet et nodules du tiers moyen ; à gauche, nodules denses d'allure calcifiés.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine jusqu'à novembre ; puis pyrazinamide (3 c/j) en plus.

A sa sortie, le 18 janvier 1963, pour intervention :

- L'état général est meilleur.
- Les dernières bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, réduction des trois quarts de la caverne et rétraction du sommet.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 92.94.78.89.80.

Dose totale : 125 g. Dose journalière : 1,5 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 224 : Monsieur L..., 50 ans

Le premier épisode de tuberculose remonte à 1939.

En 1955, il reçoit P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant plusieurs mois.

Reprise des antibiotiques en 1958.

En 1962, il est traité par éthionamide et streptomycine, puis il entre au sanatorium.

A son entrée, le 16 octobre 1962 :

— L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, séquelles pleurales et opacités nodulaires du sommet ; à gauche, caverne sous-claviculaire externe et opacités nodulaires.

Le traitement comprend : isoniazide, streptomycine, viomycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en avril 1963 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, nettoyage complet de la caverne et des opacités nodulaires. Celles qui persistent ont l'allure de calcifications.

La tolérance est assez bonne, marquée par des troubles digestifs.

Taux de prothrombine : 100.95.100.100.83.82.100.

Dose totale : 214 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 225 : Monsieur T...

Tuberculose pulmonaire traitée au Vietnam par de multiples associations comprenant les drogues suivantes : streptomycine, viomycine, kanamycine, éthionamide et isoniazide.

A son entrée, le 8 octobre 1963 :

— L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, éléments nodulaires flous et cavernes, et à gauche, sommet détruit par de multiples cavernes ainsi que la base.

Le traitement comprend : isoniazide, kanamycine, viomycine et pyrazinamide (3 c/j).

Pneumonectomie gauche le 16 juin 1964, puis isoniazide et pyrazinamide.

A sa sortie, le 6 juin 1965 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont restées négatives.

— Radiologiquement, à droite, les opacités sont calcifiées, les cavernes ont disparu ; à gauche, séquelles de l'intervention.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 84.90.100.100.68.88.64.88.

Dose totale : 654 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 20 mois.

• OBS. N° 226 : Monsieur N..., 57 ans

En 1959, tuberculose pulmonaire traitée dix-sept mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine ; puis quatre mois par isoniazide seul.

En 1962, il est pensionné pour silicose.

Fin 1963, les bacilloscopies sont positives.

A son entrée, le 4 février 1964 :

- L'état général est très altéré avec asthénie, amaigrissement, fièvre, toux, la sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide, éthionamide et streptomycine.
- Radiologiquement, outre les images réticulo-nodulaires attribuées à la silicose, il existe une masse axillaire gauche de contours flous et non homogène et une caverne de projection du tiers moyen para-hilaire.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine, isoniazide, puis éthionamide, streptomycine jusqu'en août. Septembre-avril 1965 : streptomycine, P.A.S. et isoniazide. Avril 1965-mars 1967 : morphazinamide (6 c/j), viomycine, isoniazide et cyclosérine. Le 13 février 1965 : spéléotomie.

Au cours de l'évolution, découverte d'une néoplasie œsophagienne traitée par endoxan.

- L'état général s'aggrave.
- Les bacilloscopies sont toujours positives.
- Radiologiquement, il n'y a aucune amélioration.

Le malade décède le 13 mars 1967.

Taux de prothrombine : 50.60.63.64.49.56.64.55.80.65.58.72.53.58.67.78.

Dose totale : 1.995. g. en vingt-cinq mois Dose journalière : 3 g.

• OBS. N° 227 : Monsieur C..., 48 ans

En 1946, il est traité pour une caverne du sommet gauche par P.A.S. et streptomycine pendant un an.

1965 : rechute traitée un an par les mêmes antibiotiques, mais devant la persistance des bacilloscopies positives, il est hospitalisé.

A son entrée :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide, streptomycine, P.A.S. et éthionamide.
- Radiologiquement, à gauche, caverne au sein d'un infiltrat du sommet avec dissémination nodulaire dans le reste du champ pulmonaire.

Le traitement comprend : kanamycine, cyclosérine, isoniazide et morphazinamide (4 c/j) ; puis lobectomie supérieure gauche ; puis le même traitement pendant deux mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Radiologiquement, à gauche, séquelles de l'intervention, il persiste quelques opacités denses du tiers moyen.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 360 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 228 : Monsieur G..., 57 ans

A la suite d'une récurrence d'un abcès du poumon, il est découvert une tuberculose pulmonaire en 1962, traitée à domicile un an par isoniazide, éthionamide et viomycine.

En 1964, il est traité pendant un an par isoniazide, éthionamide et pyrazinamide.

A son entrée, en 1965 :

- L'état général est conservé, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont positives, le bacille est résistant à l'isoniazide et à l'éthionamide.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat excavé du sommet.

Le traitement comprend : kanamycine, cyclosérine, isoniazide et pyrazinamide (4 c/j) pendant quatre mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, l'aspect est inchangé.

La tolérance est marquée par un syndrome épaule-main très douloureux.

Dose totale : 235 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 229 : Monsieur D...

En août 1963, pleurésie purulente décortiquée.

En mars 1965, tuberculose pulmonaire droite et caverne du rein gauche traitée pendant cinq mois par P.A.S., viomycine, isoniazide et éthionamide.

A son entrée, le 6 juillet 1965 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation peu accélérée.
- Les bacilloscopies et les bacilluries sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, opacités polycycliques de projection hilairale avec caverne antérieure au sein d'un trouble de ventilation du tiers moyen ; à gauche, séquelle de la décortication.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et viomycine ; puis en octobre : morphazinamide (6 c/j).

A sa sortie, le 2 février 1966 :

- L'état général est bon.
- Les examens bactériologiques sont négatifs.
- Radiologiquement, régression totale des opacités hilaires et disparition du trouble de ventilation et de la caverne.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 65.55.60.

Dose totale : 450 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 230 : Monsieur S..., 45 ans

En 1959, dépistage d'une tuberculose pulmonaire qui sera traitée en 1961 par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant sept mois. Les bacilloscopies restent positives.

A son entrée, le 17 octobre 1961 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, grosses masses caséeuses du sommet et de la base, et à gauche, infiltrat du sommet et du tiers moyen.

Le traitement comprend : octobre-février 1962 : P.A.S., isoniazide et streptomycine ; février-mai : P.A.S., isoniazide, éthionamide et kanamycine ; Mai-juin 1963 : P.A.S., isoniazide, viomycine et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 25 juin 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis un an.
- Radiologiquement, après une aggravation avant le pyrazinamide et ses associations, nettoyage complet des cavernes et des masses nodulaires. Persistent quelques opacités denses des sommets.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 99.100.105.108.89.100.100.95.104.95.

Dose totale : 450 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 12 mois.

• OBS. N° 231 : Monsieur L..., 56 ans

En 1961, il est traité pour une tuberculose pulmonaire grave pendant treize mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine, puis isoniazide seul quelques mois, puis éthionamide, streptomycine et isoniazide pendant six mois.

A son entrée, le 28 janvier 1964 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, le cul-de-sac costo-diaphragmatique est comblé, nodules non homogènes du sommet et tiers moyen ; à gauche, infiltrat nodulaire du tiers moyen.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide, viomycine et pyrazinamide (4 c/j).

A sa sortie, le 25 septembre 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont restées toujours négatives.
- Radiologiquement, régression des opacités nodulaires, mais aux sommets, hyperclartés finement cerclées.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 73.51.74.58.70.62.60.

Dose totale : 370 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 9 mois.

Association pyrazinamide - éthionamide - streptomycine - cyclosérine - kanamycine - viomycine - P.A.S.

• OBS. N° 232 : Monsieur C..., 48 ans

Tuberculose pulmonaire découverte en 1955, non traitée par antituberculeux, mais par homéopathie et pneumothorax.

1963 : il reçoit P.A.S., isoniazide et streptomycine, mais arrête son traitement dès la négativation des bacilloscopies.

A son entrée, en 1965 :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide et à la streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, caverne à parois épaisses et floues avec niveau liquide au tiers moyen ; à gauche, importantes séquelles du pneumothorax et opacités non homogènes du sommet.

Le traitement comprend : éthionamide, streptomycine, kanamycine et pyrazinamide (4 c/j) pendant trois mois ; puis lobectomie supérieure droite, et éthionamide et pyrazinamide pendant cinq mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis l'intervention.
- Radiologiquement, à droite, séquelles de l'intervention, et à gauche, les opacités du sommet ont diminué de volume et se sont densifiées.

La tolérance est bonne. Les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 545 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 233 : Monsieur L..., 40 ans

1965 : découverte d'une tuberculose pulmonaire à la suite d'une hémoptysie traitée par cortancyl, P.A.S., streptomycine et isoniazide pendant trois mois.

A son entrée :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide.
- Radiologiquement, opacités du sommet droit avec de petites pertes de substance ; à gauche, opacités arrondies du tiers moyen.

Le traitement comprend : P.A.S., éthionamide, streptomycine et morphazinamide (6 c/j) pendant sept mois. Lobectomie supérieure droite en fin de séjour.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis cinq mois.
- Radiologiquement, séquelles de l'intervention, calcifications hilaires gauches. La lobectomie a été pratiquée, car il persistait une cavité à parois très fines qui s'agrandissait.

La tolérance est bonne. Les transaminases sont restées dans les limites de la normale.

Dose totale : 630 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 234 : Monsieur H...

Tuberculose pulmonaire traitée en décembre 1964 par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant six semaines ; puis par éthionamide et viomycine pendant cinq mois. En mai 1965, on note un ictère.

A son entrée, en mai 1965 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, viomycine, cyclosérine et kanamycine.
- Radiologiquement, à droite, volumineuse caverne du sommet droit avec infiltrat nodulaire étendu.

Le traitement comprend : viomycine, éthionamide et cyclosérine pendant trois mois ; viomycine, éthionamide, pasalca et pyrazinamide (6 c/j) pendant neuf mois.

A sa sortie, en juin 1966 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives en novembre 1965.
- Radiologiquement, disparition de la caverne et régression de l'infiltrat ; il persiste des opacités fines et très denses du sommet.

La tolérance est bonne. Les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 670 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 9 mois.

• OBS. N° 235 : Monsieur L..., 37 ans

En février 1959, tuberculose hémoptoïque traitée six mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

En juin 1962, même traitement en vue d'une intervention, mais un ictère la retarde. Janvier 1963 à juin : éthionamide et isoniazide.

De juin à novembre : éthionamide, streptomycine, isoniazide et kanamycine.

A son entrée, en novembre 1963 :

- L'état général est médiocre. Poids : 55 kg. La vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et la sensibilité est diminuée à tous les antibiotiques. Résistance complète. Isoniazide et éthionamide.
- Radiologiquement, à droite, caverne axillaire et infiltrat nodulaire du sommet, et à gauche, poumon détruit par de nombreuses cavités.

Le traitement comprend : éthionamide, kanamycine et pyrazinamide ; streptomycine, pyrazinamide, cyclosérine et P.A.S. La cyclosérine est arrêtée pour pétéchies et troubles de la crase sanguine. Elle est remplacée par la viomycine. Septembre 1964 : thoracoplastie. Juillet 1965 : pneumonectomie.

A sa sortie, en novembre 1965 :

- L'état général est satisfaisant.
- Les bacilloscopies se sont négativées temporairement avant les interventions et sont négatives après.
- Radiologiquement, disparition de la caverne droite et régression des nodules.

Tolérance : assez bonne.

Taux de prothrombine : 68.75.60.76.72.58.65/52.100.87.70.100.57.68.36.

Dose totale : pyrazinamide, 720 g ; morphazinamide, 70 g. Dose journalière : 4 g.

• OBS. N° 236 : Monsieur V..., 41 ans

En 1956, une hémoptysie avec atteinte de l'état général motivent l'hospitalisation pour une tuberculose grave bilatérale excavée, traitée pendant neuf mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

En 1964, rechute hémoptoïque.

A son entrée :

- L'état général est conservé, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat multi-excavé du sommet, et à gauche, infiltrat non homogène du sommet et dissémination nodulaire de la base.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide, streptomycine, éthionamide et pyrazinamide (4 c/j) pendant deux mois ; puis P.A.S., éthionamide, kanamycine et pyrazinamide pendant six mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis cinq mois.
- Radiologiquement, disparition des cavernes et des éléments nodulaires ; il persiste des opacités denses des sommets en voie de calcifications.

La tolérance clinique est bonne.

Dose totale : 450 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 237 : Monsieur R..., 32 ans

En juillet 1960, tuberculose pulmonaire gauche avec poumon détruit, traitée cinq mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 12 avril 1961 :

- L'état général est satisfaisant, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, caverne para-hilaire et nodules du sommet ; à gauche, le poumon est détruit par de multiples cavités.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine et isoniazide. Janvier 1962 : P.A.S., viomycine et isoniazide. Puillet 1962 : P.A.S., kanamycine, éthionamide et morphazinamide. Février 1963 : éthionamide et pyrazinamide (3 c/j).

A sa sortie, en juillet 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis janvier 1962.
- Radiologiquement, à droite, disparition des éléments évolutifs ; il persiste des travées denses. À gauche, les cavités ont des parois très fines. Une pneumonectomie serait indispensable, mais le malade refuse l'intervention.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 100.73.84, puis supérieur à 75.

Dose totale : 476 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 12 mois.

• OBS. N° 238 Monsieur C..., 59 ans

En 1945, découverte d'une tuberculose qui n'est pas traitée.

1946 : institution d'un pneumothorax droit qui sera abandonné en 1953.

1950 : poussée évolutive qui est traitée par P.A.S. et streptomycine.

1958 : il prend de l'isoniazide seul quelques mois.

Puis en 1960, streptomycine et isoniazide pendant neuf mois.

Du 1^{er} octobre 1964 au 29 janvier 1965, il se traite par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, en janvier 1965 :

- L'état général est conservé, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant au P.A.S., isoniazide et streptomycine.
- Radiologiquement, à droite, séquelles de pneumothorax avec rétraction et attraction de la trachée, épaissement de la plèvre ; on note des opacités avec petites cavernes. A gauche, nodules du sommet.

Le traitement comprend : éthionamide et streptomycine. En février : pasalca, viomycine, éthionamide et morphazinamide (6 c/j). Le pasalca et l'éthionamide sont abandonnés pour troubles digestifs et restent viomycine et morphazinamide.

A sa sortie, en août 1965 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis cinq mois.
- Radiologiquement, les séquelles restent stables, les cavernes ont disparu ; il ne persiste que quelques éléments denses et calcifiés.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 67.60.60.65.53.

Dose totale : 521 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 239 : Monsieur M..., 29 ans

Tuberculose pulmonaire en décembre 1965, traitée un mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine à domicile.

De juillet 1966 à août 1966, isoniazide, kanamycine et streptomycine ; puis d'août à décembre, éthionamide, P.A.S. et pyrazinamide (6 c/j).

Hémoptysie en juillet 1967.

A son entrée, le 8 août 1967 :

- L'état général est satisfaisant, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide.
- Radiologiquement, à droite, volumineuse cavité excavant le sommet avec nombreux éléments nodulaires, et à gauche, sous un épaissement de la plèvre apicale, cavité et infiltrat nodulaire non homogène.

Le traitement comprend P.A.S., éthionamide, viomycine et morphazinamide (6 c/j).

A sa sortie, le 27 novembre 1967 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, régression très importante des infiltrats, les cavernes ont diminué de moitié mais persistent volumineuses.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 237 g de morphazinamide, et 45 g de pyrazinamide. Dose journalière : 3 g.

Association pyrazinamide et plus de trois antibiotiques

• OBS. N° 240 : Monsieur M..., 74 ans

Pendant six mois, en 1961, il se traite pour une tuberculose bilatérale sévère par P.A.S., isoniazide et streptomycine, puis encore quelques mois en 1964. En 1965, il est traité par viomycine et cyclosérine pendant dix mois.

A son entrée, en 1967 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, isoniazide, P.A.S., viomycine et cyclosérine.
- Radiologiquement, infiltrats excavés des sommets.

Le traitement comprend : viomycine, kanamycine, cyclosérine et pyrazinamide (4 c/j).

A sa sortie, après quatre mois :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est encore accélérée.
- Les bacilloscopies se sont négativées.
- Radiologiquement, les cavernes ont peu régressé, mais les nodules ont diminué et sont plus denses.

La tolérance est bonne, pas de surveillance biologique.

Dose totale : 205 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 241 : Monsieur D...

Tuberculose ancienne ayant été l'objet de multiples traitements en cures irrégulières et discontinues, qui en 1965 fait une rechute traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant trois mois.

A son entrée :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide, streptomycine et éthionamide.
- Radiologiquement, à gauche, volumineuse hyperclarté du sommet entourée de nodules non homogènes.

Le traitement comprend : éthionamide, streptomycine, kanamycine, cyclosérine, isoniazide et pyrazinamide (4 c/j) pendant cinq mois.

A sa sortie :

- L'état général reste précaire, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies se négativent.
- Radiologiquement, les opacités régressent, mais les cavités persistent, leurs parois sont fines.

Le malade est alors transféré en O.R.L. pour un épithélioma du larynx pour lequel il décède.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 287 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 242 : Monsieur L...

En 1963, traitement pour une tuberculose pulmonaire bilatérale par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant dix mois.

A son entrée :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
 - Les bacilloscopies sont négatives.
 - Radiologiquement, à droite, opacités nodulaires floues du sommet, et à gauche, scoliose trachéale, opacités nodulaires non stabilisées entourant des images bulleuses.
- Le traitement comprend : viomycine, P.A.S. et hexoniazide pendant six mois ; isoxyl, P.A.S. et pyrazinamide (6 c/j) pendant deux mois ; isoxyl, P.A.S., pyrazinamide et streptomycine pendant un mois ; diatox, pyrazinamide, streptomycine et isobenzacyl pendant un mois ; isobenzacyl, streptomycine, éthionamide, viomycine et diatox pendant trois mois ; isobenzacyl, diatox et pyrazinamide pendant six mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies restent négatives.
- Radiologiquement, à droite, disparition totale des opacités nodulaires, et à gauche, calcifications, les images bulleuses restent inchangées.

La tolérance est bonne. L'interruption du pyrazinamide n'est pas motivée par une intolérance clinique ni biologique. Cependant, à la reprise, on note une élévation transitoire des transaminases.

Dose totale : 815 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 13 mois.

• OBS. N° 243 : Monsieur B..., 30 ans

En 1962, adénopathie cervicale tuberculeuse traitée chirurgicalement, puis par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant un mois.

En 1964, tuberculose pulmonaire traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant trois mois.

A son entrée :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat non homogène du sommet, et à gauche, opacités nodulaires de projection sus-claviculaire.

Le traitement comprend : éthionamide, streptomycine et hexoniazide pendant trois mois ; puis streptomycine, isobenzacyl, éthionamide, pyrazinamide (4 c/j) pendant un mois ; streptomycine, isobenzacyl et pyrazinamide (4 c/j) pendant deux mois ; streptomycine, isobenzacyl et pyrazinamide (4 c/j) pendant quatre mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies restent négatives.
- Radiologiquement, régression totale des opacités nodulaires droite et gauche, mais apparition d'une opacité arrondie volumineuse homogène de l'angle costo-vertébral au quatrième espace intercostal, d'allure peu évolutif.

Il s'agit d'un abcès froid intra-pleural avec ganglion calcifié.

La tolérance est bonne. Les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 397 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 244 : Monsieur D..., 42 ans

Tuberculose pulmonaire bilatérale grave traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant six mois, puis par P.A.S., streptomycine, éthionamide et cyclosérine pendant quatorze mois.

En 1964, rechute traitée par P.A.S., isoniazide et cyclosérine pendant trois mois avant son entrée.

A son entrée :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, le sommet est multi-excavé avec infiltrat axillaire. A gauche, nombreux nodules disséminés dans le champ pulmonaire avec perte de substance.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine, hexoniazide et isoxyl pendant trois mois ; pyrazinamide (4 c/j), P.A.S., hexoniazide, viomycine, streptomycine et isoxyl pendant trois mois ; pyrazinamide (4 c/j), P.A.S., hexoniazide et viomycine pendant trois mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, sous pyrazinamide, on assiste à une accélération du nettoyage des opacités ; il persiste à droite quelques nodules axillaires, les cavernes ont disparu, mais on note de nombreuses bulles. A gauche, fermeture des cavernes et régression des opacités nodulaires.

La tolérance est bonne.

T.G.O. : 1,10 - 0,80 - 1,80 - 1,10.

T.G.P. : 1,00 - 0,65 - 2,10 - 0,85.

Dose totale : 347 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 245 : Monsieur L..., 52 ans

Tuberculose pulmonaire en 1957, traitée par différentes associations à domicile. Première rechute en 1965, traitée par viomycine, éthionamide et isoniazide pendant six mois.

A son entrée :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide.
- Radiologiquement, caverne du sommet droit avec dissémination nodulaire du tiers moyen.

Le traitement comprend : P.A.S., viomycine, streptomycine, isoniazide et pyrazinamide (4 c/j) pendant cinq mois, puis une lobectomie supérieure droite.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis trois mois.
- Radiologiquement, avant l'intervention, les nodules ont disparu, la cavité persistait, mais ses parois sont très fines et de taille très réduite.

La tolérance est bonne. Les transaminases sont normales.

Dose totale : 278 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 246 : Monsieur K..., 52 ans

En 1959, il est hospitalisé trois mois pour traitement d'une tuberculose pulmonaire, mais le traitement ne peut être précisé.

En 1963, les bacilloscopies sont positives et il se traite à domicile avec différentes associations et irrégulièrement par streptomycine, éthionamide et P.A.S. pendant vingt mois.

A son entrée, en 1965 :

- L'état général est médiocre, la toux importante, l'expectoration purulente, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique, scoliose trachéale, et sous un épaississement de la plèvre apicale, opacités nodulaires non homogènes, infiltrat excavé de projection axillaire, et à gauche, le parenchyme est normal.

Le traitement comprend : kanamycine, éthionamide et cyclosérine pendant quatre mois ; viomycine, éthionamide, cyclosérine, isobenzacyl et streptomycine pendant trois mois ; mais devant l'absence d'évolution radiologique satisfaisante, isobenzacyl, streptomycine, kanamycine, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j) pendant six mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, les signes fonctionnels ont régressé.
- Les bacilloscopies se sont négativées avec le premier traitement.
- Radiologiquement, sous pyrazinamide, on assiste à une fermeture des cavernes, calcifications des opacités, une accentuation de la rétraction.

La tolérance est bonne. Les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 540 g. Dose journalière : 3 g.

• OBS. N° 247 : Monsieur C..., 68 ans

Tuberculose découverte en 1966 et traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant dix mois.

A son entrée :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, aggravation des images par rapport aux clichés de début du traitement avec plusieurs cavernes du sommet entourées de nodules de tailles différentes.

Le traitement comprend : isobenzacyl, viomycine, streptomycine et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie, après huit mois de traitement :

- L'état général est meilleur, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives depuis six mois.
- Radiologiquement, il persiste une hyperclarté à parois fines du sommet correspondant à une bulle.

La tolérance est marquée par des troubles digestifs discrets, anorexie, nausées. Les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 645 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 248 : Monsieur D..., 54 ans

1965 : tuberculose pulmonaire bilatérale traitée trois mois par P.A.S., isoniazide, streptomycine, puis trois mois par éthionamide, hexoniazide, streptomycine, viomycine et tétracycline.

A son entrée :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, opacités denses bien limitées du sommet droit.

Le traitement comprend : P.A.S., cyclosérine, viomycine, hexoniazide et pyrazinamide à la dose de 5 c/j pendant quatre mois.

A sa sortie :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, réduction de l'opacité qui s'est densifiée.

La tolérance est bonne. Les transaminases sont à la limite de la normale.

Dose totale : 276 g. Dose journalière : 2,50 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 249 : Monsieur L..., 49 ans

Chez un silicotique pensionné, découverte d'une tuberculose pulmonaire en 1960, traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant dix-huit mois.

En février 1965, les bacilloscopies sont positives.

A son entrée, le 12 avril 1965 :

- L'état général est médiocre, ainsi que l'état respiratoire.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'éthionamide, streptomycine, P.A.S. et isoniazide.
- Radiologiquement, cavernes des sommets entourées de nombreux éléments nodulaires flous et de taille variable.

Le traitement comprend : éthionamide, viomycine et hexoniazide jusqu'en juillet ; kanamycine, isobenzacyl et éthionamide jusqu'en août ; P.A.S., isoniazide, hexoniazide et streptomycine jusqu'en décembre 1966 ; sorbi-P.A.S., isoniazide, rifocyne, hexoniazide, viomycine et pyrazinamide (6 c/j) jusqu'au 9 mai 1967.

A sa sortie, le 9 octobre 1967 :

- L'état général, après une période d'amélioration, fléchit de nouveau.
- Les bacilloscopies sont positives, mais négativation temporaire d'août 1965 à janvier 1966 ; négativation en octobre 1966 ; positives en décembre 1966 ; négatives en janvier 1967 ; positives en avril 1967. Les résistances se modifient d'abord. Le bacille est résistant à l'éthionamide, streptomycine, P.A.S. et isoniazide, puis au pyrazinamide, streptomycine et isoniazide.
- Radiologiquement, apparition d'un épanchement pleural gauche en cours d'évolution qui régressera, mais les images initiales sont restées inchangées.

La tolérance est bonne. Les transaminases restent dans les limites de la normale.

Dose totale : 340 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois.

IV. — INTOLERANCES

Intolérance pyrazinamide seule

- OBS. N° 250 : Monsieur T..., 55 ans

Chez ce malade diabétique dont la tuberculose remonte à plusieurs années, une tentative de traitement à la morphazinamide a déterminé des troubles psychiques graves pour une dose totale de 6 g. C'est une dose très faible pour mettre sur le compte de ce produit les phénomènes présents, mais tous les examens complémentaires, notamment concernant le diabète, sont normaux. Une deuxième tentative reproduit ces troubles psychiques dès la prise de 4 comprimés. Nous donnons quand même cette observation sous réserve.

- OBS. N° 251 : Monsieur B...

Intolérance en début de traitement par le morphazinamide seul à la dose de 10 g, provoquant gastralgies, vomissements et éruption prurigineuse. Dose journalière : 1,50 g.

- OBS. N° 252 : Monsieur D..., 27 ans

Tuberculose en traitement depuis un an, sans amélioration.

A son entrée en juin 1964 :

— L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives.

Le traitement comprend P.A.S., isoniazide et éthionamide qui ne sont pas supportés.

Un essai par le morphazinamide détermine de violentes douleurs abdominales, des vomissements et des troubles psychiques à type d'agressivité.

Dose totale : 32 g. Dose journalière : 2,50 g.

- OBS. N° 253 : Monsieur A..., 48 ans

Nous ne donnerons pas le détail de l'observation. Il s'agit d'une intolérance au morphazinamide et au pyrazinamide à la suite de plusieurs tentatives.

Dose totale : 160 g en huit mois. Dose journalière : 2 g.

Intolérance association pyrazinamide - isoniazide

- OBS. N° 254 : Monsieur M..., 25 ans

Atteinte pleuro-pulmonaire en 1964 traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 3 août 1964 :

— L'état général est assez bon, mais la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, à droite, caverne du sommet au sein d'un infiltrat et dissémination nodulaire à la base, et à gauche, caverne du sommet et nodules.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine et isoniazide, mais un mélaena oblige à remplacer le P.A.S. par l'éthionamide qui provoque les mêmes inconvénients. Le morphazinamide (3 c/j) donne les mêmes inconvénients.

Il aura reçu 13 g de morphazinamide. Dose journalière : 1,50 g.

• OBS. N° 255 : Monsieur L..., 60 ans

Tuberculose bilatérale traitée pendant plusieurs mois en cure discontinue.

A son entrée, le 22 juin 1965 :

— L'état général est conservé, la vitesse de sédimentation accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, diminution de la transparence du champ pulmonaire avec des nodules épars. A gauche, dissémination nodulaire diffuse.

Le traitement comprend : isoniazide et viomycine, mais un choc à ce produit en septembre le fait remplacer par l'éthionamide qui n'est pas supporté. En décembre, un essai par le morphazinamide s'avère un échec.

Il existe des douleurs gastriques, nausées, vomissements et diarrhée.

Dose journalière : 1,50 g.

• OBS. N° 256 : Monsieur G..., 45 ans

Tuberculose en 1954 traitée irrégulièrement par différentes associations.

Le 25 octobre 1966, pneumonectomie gauche.

A son entrée :

— L'état général est moyen.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à gauche, quelques nodules du sommet.

Le traitement comprend : isoniazide et isoxyl. Décembre : morphazinamide (4 c/) qui provoque une éruption cutanée prurigineuse à 146 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 257 : Monsieur M..., 61 ans

En décembre 1966, dépistage d'une tuberculose bilatérale traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, en janvier 1967 :

— L'état général est médiocre.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, caverne sous-claviculaire avec nodules ; à gauche, nombreux nodules axillaires.

Le traitement comprend : isoniazide et trévintix qui n'est pas supporté et remplacé par le morphazinamide qui détermine des troubles digestifs.

• OBS. N° 258 : Monsieur P..., 50 ans

Tuberculose à épisodes multiples depuis 1952, faisant l'objet de courts traitements comprenant tous les antibiotiques.

A son entrée, le 31 mars 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, il existe des macro-nodules du sommet et de projection axillaire ; à gauche, nodules du sommet et caverne axillaire.

Le traitement comprend : isoniazide et morphazinamide (4 c/j).

Le traitement par ces antibiotiques est de courte durée. Il ne sera pas fait d'évolution.

Tolérance très mauvaise, obligeant à suspendre le morphazinamide du fait des troubles digestifs, vomissements, douleurs épigastriques et coliques, diarrhée associés à une éruption généralisée prurigineuse.

Le malade aura reçu 47,50 g de pyrazinamide. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 259 : Monsieur G..., 60 ans

Tuberculose bilatérale évoluant depuis 1948, ayant été traitée par tous les antibiotiques, faisant l'objet d'une thoracoplastie en deux temps en 1964.

A son entrée, le 22 septembre 1964 :

— L'état général est médiocre. Poids : 50 kg. La vitesse de sédimentation est cependant normale.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, sous le collapsus, il existe plusieurs cavernes.

Le traitement comprend : isoniazide et morphazinamide (4 c/j).

Ce traitement est rapidement abandonné du fait de l'intolérance chez cet éthylique : troubles digestifs, vomissements incoercibles et bradycardie.

Il a reçu 14,50 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 260 : Monsieur P..., 57 ans

Tuberculose dont le début remonte à 1957, traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine ; puis pneumonectomie gauche en 1961.

En 1964, modification des images.

A son entrée, le 19 août 1964 :

— L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, séquelles de la pneumonectomie, et à gauche, opacités trabéculaires peu denses des deux tiers intérieurs et, au sommet, bulles et calcifications.

Le traitement comprend : isoniazide, diatox et morphazinamide (4 c/j).

Mais en décembre, troubles digestifs avec nausées, vomissements et gastralgies.

Taux de prothrombine : 60.76.56.54.52.60.61.

Dose totale : 150 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 261 : Monsieur V..., 40 ans

Il est traité pour une tuberculose pulmonaire de février 1963 à son entrée par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 24 juin 1963 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, cavene du sommet droit et axillaire gauche.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine. En novembre : streptomycine, isoniazide et morphazinamide, puis pyrazinamide (3 c/j). Cette association détermine des vomissements et diarrhée.

Dose totale : morphazinamide, 18 g ; pyrazinamide, 12 g. Dose journalière : 1,50 g.

Intolérance association pyrazinamide - isoniazide - éthionamide et autres antituberculeux

• OBS. N° 262 : Monsieur D..., 52 ans

Première atteinte en 1953. Se traite par cures discontinues avec tous les antibiotiques selon leur sortie jusqu'en 1962.

En 1963, rechute fébrile.

A son entrée, le 4 octobre 1963 :

- L'état général est satisfaisant, fièvre et accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, à l'isoniazide, au P.A.S. et à l'éthionamide.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat non homogène avec deux cavernes et dissémination nodulaire sous-jacente et de la base.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine et isoniazide jusqu'en janvier 1964 ; kanamycine, streptomycine, isoniazide et éthionamide jusqu'en avril 1964. En avril, tentative du morphazinamide (4 c/j).

La tolérance est mauvaise : douleurs gastriques et coliques, diarrhée et vomissements.

Le morphazinamide est arrêté au bout de 30 g.

• OBS. N° 263 : Monsieur M...

Tuberculose bilatérale traitée par plusieurs associations.

A son entrée :

- L'état général est bon.
Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine et à l'isoniazide.
- Radiologiquement, nodules du tiers moyen droit, et à gauche, infiltrat excavé du sommet.
- Présence de bacilles dans les urines

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide, puis kanamycine et éthionamide.

Le morphazinamide a été tenté et abandonné à 15 g pour les troubles digestifs et une chute du taux de prothrombine de 88 à 41 en quinze jours.

• OBS. N° 264 : Monsieur B..., 58 ans

Tuberculose bilatérale découverte en 1963, présentant une intolérance à tous les antituberculeux. Il a présenté des chocs à la streptomycine, éthionamide et P.A.S.

A son entrée :

- L'état général est très altéré avec amaigrissement.
- Les bacilloscopies sont positives. Le bacille est résistant à l'isoniazide.
- Radiologiquement, les poumons sont envahis par de multiples cavités.

Le traitement comprend : éthionamide, isoniazide, morphazinamide sous corticoïdes mal supportés. La cyclosérine détermine des manifestations nerveuses. La viomycine, un prurit intense. Puis terramycine, morphazinamide et pneumo-péritoine. Puis le 30 juin 1965, isoxyl et morphazinamide. Il se produit une desquamation des pieds et des mains avec extrémités à vif, chute des ongles et des cheveux, ainsi qu'une agressivité accrue.

Taux de prothrombine : 72.52.62.55.55.64.52.

Dose totale en 10 mois : 300 g. Dose journalière : 1,50 à 3 g.

• OBS. N° 265 : Monsieur D..., 52 ans

Tuberculose pulmonaire en 1965, traitée vingt mois par isoniazide, éthionamide et P.A.S.

En 1967, les bacilloscopies sont positives à un contrôle.

A son entrée :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine.
- Radiologiquement, infiltrat du sommet droit étendu, centré par une caverne, et à gauche, infiltrat nodulaire de la base.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide, éthionamide et streptomycine pendant deux mois ; puis P.A.S., isoniazide, éthionamide et morphazinamide (4 c/j) pendant trois mois.

A l'arrêt du traitement :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies se sont négativées depuis deux mois (elles le resteront par la suite).
- Radiologiquement, après un état stationnaire, régression de la caverne de plus de moitié et diminution des trois quarts des infiltrats.

La tolérance est marquée par des gastralgies, vomissements, diarrhée qui obligent à l'arrêt du morphazinamide.

Les transaminases sont restées normales.

Dose totale : 176 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 266 : Monsieur S..., 34 ans

Tuberculose pulmonaire en 1961, traitée sept mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

1962 : nouveau traitement de trois mois identique. Enfin, de multiples séjours hospitaliers, mais aucun traitement n'est suivi régulièrement.

A son entrée, en septembre 1965 :

- L'état général est médiocre avec accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide, streptomycine, éthionamide et cyclosérine.
- Radiologiquement, le sommet droit est détruit par de nombreuses cavités et il existe un ensemencement nodulaire sous-jacent ; à gauche, caverne au sein d'un infiltrat du sommet.

Le traitement comprend : isoniazide, kanamycine, éthionamide et morphazinamide (4 c/j).

Au moment de l'arrêt du traitement :

- L'état général est meilleur.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, peu d'amélioration.

Le morphazinamide a été arrêté pour augmentation des transaminases au bout de neuf mois.

Dose totale : 450 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 267 : Monsieur T..., 33 ans

1947 : début de la tuberculose pulmonaire. Streptomycine et parapectan pendant sept ans.

De 1957 à 1958 : P.A.S., isoniazide et streptomycine.

Rechute en 1965.

A son entrée :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, infiltrat excavé du sommet droit, et à gauche, infiltrat excavé de l'apex.

Le traitement comprend : isoniazide, streptomycine, éthionamide, P.A.S. et morphazinamide (4 c/j).

Cette association n'est pas supportée, déterminant des gastralgies, vomissements et un syndrome épaule-main douloureux à la dose totale de 87 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 268 : Monsieur Si... A..., 44 ans

Tuberculose pulmonaire grave découverte en janvier 1964, traitée dix mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 17 novembre 1964 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, vaste cavité du sommet entourée de nodules flous, et à gauche, infiltrat rétro-claviculaire.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et éthionamide avec corticoïdes pendant quatre mois. En avril 1965, est ajouté le morphazinamide (4 c/j).

Celui-ci n'est pas supporté, provoquant des troubles digestifs où dominent les gastralgies et vomissements à la dose de 30 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 269 : Monsieur B..., 30 ans

En février 1965, tuberculose pulmonaire traitée trois mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine, puis six mois par de l'isoniazide seul.

De janvier 1967 au 18 février, P.A.S., streptomycine, puis trévintix et pyrazinamide.

A son entrée, le 12 mai 1967 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est accélérée, la toux et l'expectoration importantes.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, cavene à parois épaisses entourée d'éléments nodulaires ; à gauche, déviation trachéale, cavernes entourées d'éléments réticulo-nodulaires sous un épaississement de la plèvre apicale. Scoliose trachéale.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et trévintix. En août : le P.A.S. est remplacé par le morphazinamide (5 c/j).

A sa sortie, en décembre 1967 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont restées négatives.
- Radiologiquement, à droite, régression des cavernes, persistance d'éléments nodulaires en voie de stabilisation. A gauche, régression de la pachypleurite, les cavernes ont régressé, persistent deux hyperclartés à parois très fines évoquant des bulles.

Tolérance : le morphazinamide a été arrêté le dernier mois, car il entraînait une anorexie avec début d'amaigrissement.

Dose totale : 256 g. Dose journalière : 2,50 g.

• OBS. N° 270 : Monsieur L..., 50 ans

Atteinte pleuro-pulmonaire en mai, traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 14 août 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation peu accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives, il n'y a pas de résistance.
- Radiologiquement, à droite, gros nodules isolés du sommet ; à gauche, comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique et macro-nodules apicaux.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et éthionamide. En septembre : isoniazide, éthionamide et pyrazinamide (3 c/j).

Cette association n'est pas tolérée et détermine des troubles digestifs et surtout des arthralgies. Elle est arrêtée en janvier 1963, au bout de trois mois.

Taux de prothrombine : 83.80.46.

A signaler une négativation des bacilloscopies sous pyrazinamide.

Dose totale : 122 g. Dose journalière : 1,5 g.

• OBS. N° 271 : Monsieur S..., 54 ans

Le 1^{er} avril 1962, il subit une pneumonectomie gauche pour une suppuration pulmonaire avec présence de bacille tuberculeux, et est traité par P.A.S., isoniazide et streptomycine (aucun traitement antérieur).

A son entrée, le 25 août 1962 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat excavé de la moitié supérieure du poumon.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant deux mois ; puis streptomycine, isoniazide, éthionamide et pyrazinamide (3 c/j).

Au bout d'un mois de cette association, on note des troubles digestifs, vomissements, nausées et gastralgies avec agressivité.

Les bacilloscopies se négativeront sous cette association !

• OBS. N° 272 : Monsieur C..., 21 ans

Traitement en avril 1962 pour une tuberculose pulmonaire par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 7 août 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, lésions des sommets faites de nodules non homogènes.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine jusqu'en février. La streptomycine est remplacée en septembre par la viomycine. En février, aggravation d'où isoniazide, éthionamide et pyrazinamide (3 c/j).

Cette association n'est pas supportée : gastralgies, vomissements, d'où de fréquentes interruptions.

Taux de prothrombine : 73.76.86.68.100.

Dose reçue par mois : 14,50, 21, 18 g. Dose journalière : 1,50 g.

• OBS. N° 273 : Monsieur L..., 36 ans

Tuberculose bilatérale traitée onze mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine en 1953.

Puis en 1959, les bacilloscopies sont positives et le traitement est repris à domicile pour une période imprécisée.

A son entrée, en février 1962 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide.
- Radiologiquement, à droite, il existe un infiltrat nodulaire du sommet avec perte de substance de projection axillaire ; à gauche, multiples cavités et niveaux liquides, et perforation pleuro-pulmonaire.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et éthionamide jusqu'en décembre. Puis pyrazinamide (3 c/j), isoniazide et éthionamide.

Avant l'intervention :

- Amélioration de l'état général.
- Les bacilloscopies sont toujours positives.
- Radiologiquement, peu d'amélioration à droite et disparition des niveaux liquides à gauche.

Le pyrazinamide ne sera pas repris du fait de l'intolérance digestive.

Dose totale : 70 g. Dose journalière : 1,50 g.

• OBS. N° 274 : Monsieur D..., 60 ans

En mai 1962, tuberculose pulmonaire traitée six mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine, puis éthionamide, viomycine et isoniazide. Opérée le 21 février 1963.

A son entrée, en mars 1963 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Le traitement comprend : isoniazide, viomycine, éthionamide et pyrazinamide (3 c/j). L'éthionamide et le pyrazinamide déterminent des vomissements et gastralgies, et un épisode neuro-psychique.

Dose totale : 20 g. Dose journalière : 1,50 g.

• OBS. N° 275 : Monsieur M..., 49 ans

Tuberculose découverte en 1963 à la suite d'hémoptysies, traitée par P.A.S., isoniazide, streptomycine et kanamycine pendant huit mois.

A son entrée, le 20 décembre 1963 :

— L'état général est satisfaisant, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide.

— Radiologiquement, à droite, cavene au sein de macro-nodules de la base, et à gauche, cavene du sommet.

Le traitement comprend : isoniazide, kanamycine et éthionamide.

En février 1964, l'éthionamide est remplacé par le pyrazinamide (3 c/j) qui n'est pas mieux supporté : gastralgies et diarrhée.

Tests hépatiques. B.S.P. : 1^{re} h : 49 % ; 2^e h : 26 %.

Dose totale : 20 g. Dose journalière : 1,50 g.

• OBS. N° 276 : Monsieur L..., 35 ans

En 1955, atteinte pleuro-pulmonaire dont le traitement n'est pas précisé.

A son entrée, le 16 avril 1963 :

— L'état général est conservé.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, il existe des nodules apicaux, et à gauche, une cavene du sommet et une rétraction avec scoliose trachéale.

Le traitement comprend : isoniazide, cyclosérine et éthionamide ; celui-ci n'est pas supporté et remplacé par le pyrazinamide (3 c/j).

A la dose totale de 70,50 g : intolérance digestive. Dose journalière : 1,50 g.

• OBS. N° 277 : Monsieur B..., 60 ans

En 1963, traitement pour une tuberculose pulmonaire par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant un an ; puis de nouveau cinq mois à la suite de bacilloscopies positives.

A son entrée, en 1965 :

— L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'éthionamide.

— Radiologiquement, à droite, macro-nodules de projection sous-claviculaire et axillaire, et à gauche, infiltrat excavé du sommet.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide, éthionamide et pyrazinamide (4 c/j). Cette association provoque des gastralgies et vomissements à la dose de 54 g. Les transaminases sont à la limite supérieure de la normale.

Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 278 : Monsieur B..., 55 ans

Découverte d'une tuberculose rénale avec néphrectomie droite le 7 janvier 1961. 1966 : tuberculose rénale gauche associée à une tuberculose pulmonaire traitées par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant six mois.

A son entrée :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives. Les bacilluries sont positives avec résistance à la streptomycine.

— Radiologiquement, sous un épaississement pleural droit, il existe un infiltrat excavé.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et P.A.S. pendant deux mois ; puis isoniazide, trévantix et pyrazinamide (4 c/j) pendant trois mois.

A sa sortie :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies restent négatives.

— Les bacilluries se négativent sous pyrazinamide.

Une augmentation régulière des transaminases oblige à l'arrêt du traitement.

Dose totale : 130 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 279 : Monsieur H..., 27 ans

Tuberculose apicale droite traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine de mai 1963 à juillet 1963.

A son entrée, en août 1963 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, gros nodules non homogènes de l'apex droit.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine ; puis en février 1964, le P.A.S. est remplacé par l'éthionamide. En mai : streptomycine, éthionamide, isoniazide et pyrazinamide (4 c/j). En août 1964, cette association mal supportée détermine des troubles psychiques, phase de mélancolie entrecoupée d'agressivité nécessitant l'internement momentanément. De plus, on note un syndrome arthralgique et myalgique très sévère.

Il aura reçu quatre mois de cette association qui permettra une régression des images radiologiques.

Taux de prothrombine : 80.110.84.

Dose en mois : 39, 39, 15, 6. Dose journalière : 2 g.

Intolérance association pyrazinamide - isoniazide - streptomycine

• OBS. N° 280 : Monsieur L..., 36 ans

En juillet 1963, abcès du poumon droit et, en mars 1964, découverte d'une tuberculose.

A son entrée, le 21 juillet 1964 :

- L'état général est altéré chez cet éthylique et la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille ne présente pas de résistance.
- Radiologiquement, à droite, outre une scissure azygos, il existe une caverne du sommet entourée de nodules, et à gauche, nombreux nodules de l'apex.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et éthionamide. L'éthionamide est mal supporté et est remplacé par le morphazinamide qui n'est pas mieux toléré, avec gastralgies et vomissements.

Dose totale : 52 g. Dose journalière : 1,50 g.

• OBS. N° 281 : Monsieur A..., 34 ans

Tuberculose bilatérale découverte à l'occasion d'une atteinte de l'état général et traitée par éthionamide, streptomycine et isoniazide.

A son entrée, le 24 mai 1963 :

- L'état général est altéré chez ce diabétique.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat non homogène fait de gros nodules, parfois excavé du sommet.

Le traitement comprend : streptomycine et isoniazide ; l'éthionamide n'est pas supporté ni le morphazinamide qui, à la dose de 10 g, détermine des troubles gastriques, douleurs et vomissements.

• OBS. N° 282 : Monsieur C..., 42 ans

Tuberculose pulmonaire évoluant depuis 1942 avec de multiples traitements.

A son entrée, le 2 mai 1964 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, nodules épars du tiers moyen, et à gauche, opacités de la base.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine ; puis en juillet, morphazinamide, mais intolérance digestive.

A la dose de 7 g : taux de prothrombine : 58 ; T.G.O. : 57 ; T.G.P. : 42.

• OBS. N° 283 : Monsieur F..., 51 ans

De mars à juin 1967, tuberculose pulmonaire traitée par streptomycine, isoniazide et P.A.S.

A son entrée, en juin :

- L'état général est médiocre. Poids : 53,100 kg.

- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, le sommet est occupé par de nombreux nodules et la base par un infiltrat excavé.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine. En juillet, le P.A.S. est remplacé par la morphazinamide.

A la dose de 76,50 g : gastralgies et diarrhée. Dose journalière : 1,50 g.

• OBS. N° 284 : Monsieur T..., 56 ans

En 1954, une hémoptysie permet de découvrir une tuberculose traitée quatorze mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine. Puis cinq mois, en 1957-1958, par ces mêmes antibiotiques. Nouvelle rechute en 1964.

A son entrée, le 15 décembre 1964.

- L'état général est conservé.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, les images séquellaires, stables jusqu'alors, se sont modifiées. Les éléments nodulaires bilatéraux deviennent flous et grossissent.

Le traitement comprend : isoniazide, streptomycine et morphazinamide.

A la dose de 25 g, on observe des troubles digestifs, diarrhée, vomissements, douleurs et une éruption généralisée prurigineuse. Dose journalière : 1,50 g.

• OBS. N° 285 : Monsieur C..., 28 ans

En 1954, il est traité pour une tuberculose pulmonaire par P.A.S., streptomycine et isoniazide pendant quatorze mois.

En 1964, rechute avec atteinte bilatérale.

A son entrée :

- L'état général est altéré.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, au sein d'un infiltrat du sommet droit, il existe une caverne, et à gauche, caverne du sommet et nodules.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et morphazinamide (3 c/j).

Ce traitement doit être interrompu en raison des troubles digestifs faits de nausées, vomissements, diarrhée et gastralgies.

Il aura reçu 30,50 g. Dose journalière : 1,50 g.

• OBS. N° 286 : Monsieur D..., 20 ans

Tuberculose dépistée début septembre par une hémoptysie.

A son entrée, le 26 septembre 1966 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, caverne se projetant au tiers moyen avec dissémination nodulaire de la base droite.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine et isoniazide.

En novembre, le P.A.S. est remplacé par l'éthionamide, puis par le morphazinamide qui, à la dose de 29 g, provoque des troubles digestifs. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 287 : Monsieur H..., 65 ans

Tuberculose pulmonaire découverte en novembre 1965, traitée par P.A.S., isoniazide et kanamycine.

A son entrée, le 13 avril 1966 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, diminution de transparence de la base et condensation non homogène.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine. A partir de novembre, pour remplacer le P.A.S., le morphazinamide est prescrit à la dose de 4 c/j. Il détermine des douleurs gastriques et diarrhée.

Dose totale : 120 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 288 : Monsieur A..., 32 ans

Tuberculose pulmonaire découverte en janvier 1960 à la suite d'une hémoptysie traitée deux mois par P.A.S., streptomycine et isoniazide, puis éthionamide.

A son entrée :

- L'état général est conservé.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, dans le sommet, opacités nodulaires non homogènes, et à gauche, éléments nodulaires du tiers moyen.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine.

Le P.A.S. doit être remplacé par le morphazinamide qui n'est pas supporté : troubles digestifs, nausées et douleurs pour une dose de 65 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 289 : Monsieur B...

Tuberculose bilatérale mais surtout gauche traitée par éthionamide, streptomycine et isoniazide pendant trois mois.

A son entrée, le 3 juin 1966 :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine et à l'isoniazide.
- Radiologiquement, à droite, caverne du sommet au sein d'un infiltrat étendu ; à gauche, infiltrat non homogène des deux tiers supérieurs du champ pulmonaire.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine et isoniazide. Plusieurs tentatives par le morphazinamide s'avèrent un échec.

Il détermine des troubles digestifs, surtout des vomissements incoercibles.

Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 290 : Monsieur G..., 59 ans

En 1963, tuberculose bilatérale ayant nécessité des traitements multiples irréguliers et une thoracoplastie.

A son entrée :

- L'état général est médiocre, mais la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, sous la thoracoplastie, il existe des nodules du tiers moyen et un infiltrat de la base.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et morphazinamide (4 c/j) qui n'est pas supporté et entraîne des troubles digestifs, surtout des gastralgies et des vomissements.

Dose totale : 10 g. Dose journalière : 2 g/j.

• OBS. N° 291 : Monsieur T..., 38 ans

En 1964, il est traité pour une tuberculose pulmonaire par l'éthionamide, l'isoniazide et la streptomycine pendant dix mois.

A son entrée, le 13 novembre 1964 :

- L'état général est mauvais.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat du sommet, et à gauche, opacités nodulaires sus claviculaires.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et éthionamide jusqu'en janvier 1965 où l'éthionamide est remplacé par le morphazinamide (4 c/j). Celui-ci n'est pas supporté et engendre des troubles digestifs importants et une éruption prurigineuse. Il est arrêté au bout de 18 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 292 : Monsieur S..., 45 ans

En 1956, court traitement d'une tuberculose pulmonaire chez un diabétique. Rechute en 1966.

A son entrée, le 11 octobre 1966 :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives, sans résistance du bacille.
- Radiologiquement, dissémination nodulaire du champ droit, et à gauche, infiltrat excavé du sommet.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine.

Le P.A.S. est remplacé par le morphazinamide (5 c/j) qui n'est pas supporté : il provoque, à la dose totale de 135,50 g, une anorexie très importante qui entraîne un amaigrissement. Dose journalière : 2,50 g.

• OBS. N° 293 : Monsieur C..., 27 ans

Tuberculose pulmonaire découverte en avril 1964, traitée trois mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, séquelles de pleurésie et opacité dense de projection axillaire entourée de nodules plus flous, et à gauche, opacité dense non homogène axillaire.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine et isoniazide, mais troubles digestifs. En septembre : arrêt du P.A.S. remplacé par le morphazinamide. A la dose de 24 g, troubles digestifs avec nausées, vomissements et gastralgies, et éruption prurigineuse généralisée. Dose journalière : 3 g.

• OBS. N° 294 : Monsieur M..., 63 ans

En 1964, découverte d'une tuberculose pulmonaire.

A son entrée, le 7 juillet 1964 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, au niveau des apex, petites opacités denses bien limitées.

Le traitement comprend : isoniazide, streptomycine et morphazinamide (6 c/j).

Mais des lésions prurigineuses disparaissent à l'arrêt du morphazinamide pour une dose totale de 74,50 g. à 3 g/j.

• OBS. N° 295 : Monsieur O..., 21 ans

Il s'agit d'une tuberculose pulmonaire bilatérale étendue bacillifère, dont le traitement comprend streptomycine, isoniazide et morphazinamide. Les troubles digestifs fréquents : nausées, vomissements, douleurs, obligent à interrompre le traitement pour une dose totale de 238 g. Dose journalière : 3 g.

• OBS. N° 296 : Monsieur S..., 26 ans

Atteinte pleuro-pulmonaire droite traitée de mai 1964 à septembre 1964 par P.A.S., streptomycine et isoniazide.

A son entrée, le 5 janvier 1965 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, on note quelques nodules apicaux et les séquelles pleurales.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine. En avril, le P.A.S. n'est pas supporté et est remplacé par le morphazinamide (6 c/j).

A la dose de 92 g, surviennent des troubles digestifs, vomissements, gastralgies et diarrhée. Dose journalière : 3 g.

• OBS. N° 297 : Monsieur G..., 61 ans

Découverte d'une tuberculose pulmonaire en 1965.

A son entrée, le 21 juin :

- L'état général est bon, le malade pléthorique.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, dans un sommet rétracté, existent des nodules ; à gauche, infiltrat non homogène du sommet et dissémination nodulaire de la base.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine, isoniazide jusqu'en juin. L'éthionamide et le trévintix ne sont pas supportés. Le morphazinamide, à la dose de 6 c/j, provoque des troubles digestifs et une éruption prurigineuse.

• OBS. N° 298 : Monsieur B..., 22 ans

De juin 1963 à septembre, il est traité par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 17 septembre 1963 :

— L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, nodules parfois excavés du sommet, et à gauche, macro-nodules homogènes du tiers moyen.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine et isoniazide ; puis en mars 1964 : streptomycine, isoniazide et pyrazinamide (3 c/j).

Le pyrazinamide détermine des troubles digestifs à type de gastralgies et vomissements qui motivent l'arrêt.

— Cependant, les bacilloscopies sont restées négatives.

— Radiologiquement, on assiste à un nettoyage nodulaire important.

Taux de prothrombine : 67.66.58.65.68.

Dose totale : 120 g. Dose journalière : 1,50 g.

• OBS. N° 299 : Monsieur B..., 42 ans

En 1960, il est traité par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant un an.

A son entrée, le 26 juillet 1962 :

— L'état général est altéré avec fièvre et accélération de la vitesse de sédimentation.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, à droite, infiltrat discret du sommet, et à gauche, volumineuse caverne du tiers moyen entourée de nombreux nodules.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et éthionamide. Décembre : streptomycine, isoniazide et pyrazinamide (3 c/j). 7 mars 1963 : lobectomie supérieure gauche.

A sa sortie, en juillet 1963 :

— L'état général est bon.

— Les bacilloscopies se négativent avec l'intervention.

— Radiologiquement, à droite, disparition des éléments, et à gauche, séquelles de l'intervention.

La tolérance est marquée par des troubles digestifs, gastralgies, qui ont motivé l'arrêt du traitement à la sortie.

Taux de prothrombine : 100.66.95.85...

Dose totale : 233 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 7 mois.

• OBS. N° 300 : Monsieur B..., 44 ans

Tuberculose pulmonaire traitée de novembre 1965 à novembre 1966 par streptomycine, P.A.S. et isoniazide à domicile.

A son entrée, en novembre 1966 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, il persiste des opacités nodulaires apicales non homogènes.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine. En décembre : le P.A.S. est remplacé par le pyrazinamide.

Le pyrazinamide provoque des troubles digestifs, vomissements et gastralgies.

Dose totale reçue : 27 g. Dose journalière : 1,50 g.

• OBS. N° 301 : Monsieur B..., 61 ans

De 1952 à 1960, ce malade présente de nombreuses hémoptysies qui ne font l'objet d'aucun traitement.

Fin 1962, il est découvert une tuberculose pulmonaire bilatérale traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine jusqu'à son entrée.

A son entrée, le 8 février 1963 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, au sein d'une rétraction du sommet, de petites cavernes et nodules flous, et à gauche, opacités non homogènes de l'apex et axillaire.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine. Le P.A.S. est remplacé en juin par le pyrazinamide. Mais en novembre, on note des troubles cutanés, éruption prurigineuse.

A sa sortie, en janvier 1964 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont restées négatives.

— Radiologiquement, à droite, rétraction avec scoliose trachéale, persistance de nombreux nodules bien limités, et à gauche, l'image thoracique est normale.

La tolérance est marquée par les phénomènes cutanés qui motivent l'arrêt du traitement.

Taux de prothrombine : 100.98.88.88.78.80.

Dose totale : 215 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 302 : Monsieur B..., 39 ans

Tuberculose du sommet droit en 1964, traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 15 janvier 1965 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, deux masses homogènes du sommet et des macro-nodules non homogènes du tiers moyen.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine jusqu'en novembre.

Le pyrazinamide est ajouté, mais détermine des troubles digestifs : gastralgies, vomissements et diarrhée pour une dose totale de 29 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 303 : Monsieur C..., 53 ans

Chez un diabétique éthylique, long passé de tuberculose, ayant subi de multiples traitements.

A son entrée, le 10 janvier 1964 :

— L'état général est précaire.

- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, nombreux nodules à droite et infiltrat excavé du sommet gauche.

Le traitement comprend : isoniazide, streptomycine et P.A.S. qui, n'étant pas supporté, est relayé par le pyrazinamide (4 c/j).

Les troubles digestifs surviennent pour une dose totale de 60 g et motivent son arrêt. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 304 : Monsieur P...

Tuberculose pulmonaire découverte en juillet 1963 :

A son entrée :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation peu accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à gauche, opacités non homogènes du sommet et du tiers moyen.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine. Au bout de trois mois, un essai par le pyrazinamide entraîne des troubles digestifs, nausées, vomissements et gastralgies.

Dose totale : 60 g. Dose journalière : 3 g.

• OBS. N° 305 : Monsieur L..., 58 ans

En janvier 1964, chez un diabétique, on découvre une tuberculose pulmonaire.

A son entrée :

- L'état général est conservé, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à gauche, caverne du culmen et nodules du tiers moyen.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine.

Le P.A.S. est relayé par le pyrazinamide et n'est pas supporté : nausées, anorexie et gastralgies.

Dose totale : 43 g. Dose journalière : 3 g.

• OBS. N° 306 : Monsieur B..., 34 ans

Tuberculose récente découverte en décembre 1962.

A son entrée, le 26 février 1963 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, opacité floue excavée, de projection rétro-claviculaire externe ; dissémination nodulaire du reste du sommet.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine. Le P.A.S. n'est pas supporté et est relayé successivement par pasalca et éthionamide, enfin pyrazinamide qui détermine des nausées, vomissements, diarrhée et anorexie.

Dose totale : 70 g. Dose journalière : 3 g.

• OBS. N° 307 : Monsieur R..., 64 ans

Du 20 février 1966 au 5 juillet 1966, pleuro-péricardite traitée par les trois antibiotiques classiques.

A son entrée, le 8 mai 1967 :

— L'état général est assez bon : douleurs thoraciques, épanchement pleural droit et œdème des membres inférieurs avec hypertrophie ventriculaire gauche.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide, corticoïdes et diurétiques. En octobre : tentative du pyrazinamide, mais apparition de taches purpuriques. Gastralgies très violentes.

Dose totale : 24 g. Dose journalière : 3 g.

**Intolérance association pyrazinamide -
isoniazide - viomycine - kanamycine**

• OBS. N° 308 : Monsieur F..., 49 ans

Tuberculose pulmonaire droite découverte en décembre 1963 et traitée par P.A.S. et isoniazide pendant trois mois.

A son entrée, le 17 mars 1964 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, le parenchyme est normal, et à gauche, infiltrat nodulaire non homogène de projection axillaire.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et viomycine. Le P.A.S. est relayé par le morphazinamide (3 c/j) qui détermine gastralgies et vomissements, et une éruption prurigineuse à la dose totale de 35 g à 1,50 g/j.

• OBS. N° 309 : Monsieur F..., 53 ans

Pleurésie gauche en 1963, traitée par streptomycine et P.A.S.

1959 : atteinte parenchymateuse avec bacilloscopies positives, traitée deux ans et demi par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 26 janvier 1962 :

— L'état général est médiocre : fièvre, dyspnée ; la vitesse de sédimentation est très accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, à droite, infiltrat excavé axillaire, et à gauche, sommet complètement détruit par de multiples cavernes.

Le traitement comprend : diatox, isoniazide et viomycine pendant dix mois ; puis isoniazide, diatox et kanamycine ; plusieurs essais de pyrazinamide à plusieurs reprises déterminent des gastralgies et vomissements qui motivent l'arrêt.

• OBS. N° 310 : Monsieur L..., 52 ans

Découverte d'une tuberculose en mai 1963.

A son entrée, le 23 juillet 1963 :

— L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation est accélérée.

- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide, éthionamide, P.A.S. et streptomycine.
- Radiologiquement, il existe une diminution de transparence de l'hémithorax droit et comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique, et à gauche, un niveau liquide.

Le traitement comprend : P.A.S., streptomycine, isoniazide et médrol.

A l'arrêt du médrol, la fièvre s'élève et se développe une épididymite dont la preuve tuberculeuse ne peut être faite.

Le traitement comprend alors isoniamyl, kanamycine et pyrazinamide ; celui-ci provoque des troubles digestifs et est arrêté à la dose de 54,50 g pour 1,5 g/j.

• OBS. N° 311 : Monsieur N..., 41 ans

Pendant douze mois, en 1962, il est traité par P.A.S., isoniazide et streptomycine. A son entrée, le 6 février 1962 :

- L'état général est médiocre. Poids : 48 kg. La vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, il existe au niveau des sommets des macro-nodules et des opacités volumineuses denses et homogènes.

Le traitement comprend : isoniazide, viomycine et pyrazinamide (3 c/j).

Ce traitement n'est pas supporté et provoque des troubles digestifs, douleurs gastriques, coliques et vomissements. Il est arrêté au bout d'un mois. Dose journalière : 1,50 g.

Intolérance association pyrazinamide - P.A.S.

• OBS. N° 312 : Monsieur P..., 46 ans

Tuberculose pulmonaire découverte en avril 1963.

A son entrée, le 23 juin 1963 :

- L'état général est altéré, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille ne présente pas de résistance.
- Radiologiquement, à droite, il existe un infiltrat sous-claviculaire homogène.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide, streptomycine ; mais en septembre : paralysie faciale droite régressant à l'arrêt des antibiotiques. En décembre : tentative de morphazinamide, mais troubles digestifs, nausées, diarrhées et douleurs.

Dose totale : 24 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 313 : Monsieur C..., 52 ans

Tuberculose en 1955, faisant l'objet de multiples traitements et séjours.

Rechute le 3 février 1965, traitée à domicile.

A son entrée, le 23 février 1966 :

- L'état général est moyen.
- Radiologiquement, le lobe supérieur droit est rétracté et présente une caverne ; le lobe inférieur gauche est le siège de nodules multiples.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et morphazinamide (6 c/j).

Ce traitement est mal supporté, entraînant des gastralgies, vomissements et nausées.

Dose totale : 90 g. Dose journalière : 3 g.

• OBS. N° 314 : Monsieur G...

Cas d'intolérance pour une tuberculose pulmonaire évoluant depuis de nombreuses années, jamais traitée sérieusement.

Les bacilloscopies sont positives avec de nombreuses cavernes des sommets.

Un essai de traitement par P.A.S., isoniazide et pyrazinamide (2 c/j) pour une dose totale de 63 g provoque des vomissements et diarrhée. Dose journalière : 1 g.

• OBS. N° 315 : R...

Cas d'intolérance au début d'un traitement comprenant P.A.S., isoniazide et pyrazinamide (2 c/j). Plusieurs essais déterminent gastralgies et vomissements. Dose journalière : 1 g.

• OBS. N° 316 : B..., 55 ans

En novembre 1962, dépistage d'une tuberculose pulmonaire traitée deux mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

A son entrée, le 6 mars 1963 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, rétraction avec scoliose trachéale et sommet détruit par de nombreuses cavités.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et pyrazinamide (3 c/j) qui sera arrêté pour éruption cutanée prurigineuse. Pas de modifications.

Dose totale : 90 g. Dose journalière : 1,50 g.

Intolérance association pyrazinamide - éthionamide et autres antituberculeux, excepté isoniazide

• OBS. N° 317 : Monsieur R..., 39 ans

En 1957, il est traité par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant six mois. Puis en mars 1958, il reprend ces mêmes antibiotiques pendant trois mois, puis tous les autres jusqu'en 1960.

Reprend son travail en 1961.

En septembre 1963, rechute avec les trois antibiotique pendant un an.

Le 23 octobre 1964, lobectomie supérieure gauche encadrée par l'éthionamide et la viomycine.

A son entrée, le 27 novembre 1964 :

— L'état général est bon : 52,500 kg.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, il existe quelques nodules axillaires, et à gauche, les séquelles d'intervention.

Le traitement comprend : morphazinamide (4 c/), viomycine et éthionamide.

Le morphazinamide sera suspendu au bout de dix semaines pour troubles neuro-psychiques faits d'absence de mélancolie et dépression, et parfois de perte de connaissance. Ces troubles régresseront à l'arrêt du morphazinamide. Il aura reçu 142 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 318 : Monsieur L..., 62 ans

Depuis 1959, il est en traitement irrégulier et de courte durée, comprenant la plupart des antibiotiques.

A son entrée, le 19 octobre 1965 :

— L'état général est médiocre. Poids : 43,800 kg. La vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, à l'isoniazide, à la viomycine et à la kanamycine.

— Radiologiquement, à droite, le sommet est rétracté avec scoliose trachéale. Présente une caverne. A gauche, caverne au sein d'un infiltrat du sommet.

Le traitement comprend : viomycine, éthionamide et morphazinamide (6 c/j).

Le morphazinamide sera arrêté au bout de 196 g pour gastralgies et vomissements.

Cependant, les bacilloscopies se sont négativées et le resteront.

Radiologiquement, diminution des éléments nodulaires et régression des cavernes de moitié.

Dose journalière : 3 g.

• OBS. N° 319 : Monsieur L..., 46 ans

Découverte d'une tuberculose lors d'un examen de médecine du travail.

A son entrée, le 15 septembre 1965 :

— L'état général est altéré avec amaigrissement et accélération de la vitesse de sédimentation.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide et à l'éthionamide.

— Radiologiquement, à droite, infiltrat excavé du sommet et infiltrat non homogène de la base à gauche ; quelques nodules du sommet.

Le traitement comprend : éthionamide, kanamycine et morphazinamide (6 c/j).

Au bout de quatre mois, il détermine des troubles digestifs, gastralgies et vomissements. Cependant, les bacilloscopies sont négatives ; régression de moitié de la caverne et des éléments nodulaires.

Dose totale : 294 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 320 : Monsieur R...

Tuberculose traitée huit mois à domicile par P.A.S. et isoniazide.

A son entrée, le 11 juin 1963 :

— L'état général est bon.

- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, caverne du sommet à parois épaisses, et à gauche, macro-nodules du tiers moyen.

Le traitement comprend : streptomycine, cyclosérine et éthionamide ; puis streptomycine, éthionamide et pyrazinamide (3 c/j).

Cette association détermine nausées, vomissements, diarrhée et troubles psychiques à type d'agressivité.

Dose totale : 16 g. Dose journalière : 1,50 g.

• OBS. N° 321 : Madame P..., 61 ans

Tuberculose bilatérale traitée en 1959 par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant cinq mois.

1963 : rechute traitée par les mêmes antibiotiques... Rechute en 1966.

A son entrée :

- L'état général est médiocre.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, caverne du tiers moyen et opacités réticulo-nodulaires ; à gauche, infiltrat nodulaire du sommet.

Le traitement comprend : éthionamide et pyrazinamide (6 c/j) pendant deux mois.

La malade interrompt son traitement sans amélioration franche.

Deuxième séjour :

- Les bacilloscopies sont positives. Le bacille est résistant à la streptomycine, isoniazide, cyclosérine et éthionamide.
 - Radiologiquement, aggravation des images avec de multiples cavernes bilatérales.
- Le traitement comprend : éthionamide, cyclosérine, pyrazinamide (6 c/j).
- Les bacilloscopies restent positives.
 - Radiologiquement, réduction de moitié des cavernes et opacités.

Mais au bout de trois cois, coma sévère sans signes méningés, ni de localisations, sans élévation des transaminases ; elles s'élèveront secondairement.

T.G.O. : 1,30 - 1,10 - 1,50 - 1,20.../1,10 - 0,60 - 1,35 - 1,40.

T.G.P. : 1,10 - 0,60 - 1,05 - 1,20.../1,10 - 0,30 - 0,30 - 0,55.

Coma ... élévation.

Dose totale : 360 g. Dose journalière : 3 g.

• OBS. N° 322 : Monsieur D..., 66 ans

De 1959 à 1962, traitement pour une tuberculose pulmonaire par P.A.S., isoniazide.

1966 : rechute.

A son entrée :

- L'état général est conservé.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, opacités du sommet droit, et à gauche, volumineuse opacité dense du sommet.

Le traitement comprend : éthionamide et pyrazinamide (6 c/j).

Le traitement est arrêté pour élévation des transaminases.

— Les bacilloscopies se sont négativées.

— Radiologiquement, petite régression des images.

Poids : 73,400, 69,900, 73 kg.

T.G.O. : 0,95 - 0,90 - 2,15 - 5,20.

T.G.P. : 0,95 - 0,40 - 1,60 - 5,20.

Dose totale : 360 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 2 mois.

• OBS. N° 323 : Monsieur C..., 46 ans

Chez un Algérien, une atteinte de l'état général permet de découvrir une tuberculose pulmonaire.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine.

— Radiologiquement, infiltrat excavé du sommet droit.

Le traitement comprend : éthionamide, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j).

Cette association n'est pas supportée et détermine une éruption généralisée et prurigineuse.

Chaque drogue prise séparément est bien supportée, ainsi que les associations binaires. La reprise de la triple association reproduit les mêmes phénomènes.

Les transaminases sont normales ; numération-formule sanguine : normale ; pouvoir anti-histaminique : normal ; test au tryptophane : négatif. Il existe une hypersidémie isolée.

Dose totale : quelques grammes.

• OBS. N° 324 : Monsieur G..., 69 ans

1957 : tuberculose pulmonaire traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant un an.

1967 : hospitalisation pour affection pulmonaire non tuberculeuse.

A son entrée :

— L'état général est médiocre : asthénie, anorexie.

— Expectoration purulente avec poumon droit détruit et rétracté par une tumeur bénigne de la bronche souche droite.

Après sept mois de traitements antibiotiques généraux, les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'éthionamide.

Le traitement comprend : cyclosérine, éthionamide et pyrazinamide (6 c/j).

Cette association n'est pas tolérée : vomissements incoercibles et diarrhée.

T.G.O. : 0,55 - 0,55 - 0,55 - 0,90.

T.G.P. : 0,45 - 0,35 - 1,30 - 0,20.

Dose totale : 102 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 34 jours.

• OBS. N° 325 : Monsieur G..., 46 ans

1950 : tuberculose traitée à domicile six mois par P.A.S. et streptomycine.

1955 : rechute. Mêmes antibiotiques plus isoniazide pendant six mois.

1967 : rechute hémoptoïque.

A son entrée :

- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, opacités nodulaires du sommet ; à gauche, infiltrat non homogène hilair.

Le traitement comprend : éthionamide, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j).

Le traitement est arrêté au bout de quarante-cinq jours pour élévation des transaminases.

Les différents dosages 5-H.I.T.A. sont normaux. Le test au tryptophane est négatif.

T.G.O. : 1,30 - 1,20 - 4,00 - 3,70.

T.G.P. : 1,70 - 1,25 - 2,20 - 3,00.

Dose totale : quelques grammes (135 g).

• OBS. N° 326 : Monsieur B..., 51 ans

1951 : tuberculose cavitaire traitée par pneumothorax et repos.

1959 : rechute traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant quatre mois.

1966 : nouvelle rechute.

A son entrée :

- L'état général est altéré.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat non homogène du sommet, et à gauche, infiltrat non homogène de la moitié supérieure du poumon.

Le traitement comprend : éthionamide, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j).

Il sera arrêté au bout de trois mois pour élévation des transaminases.

- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, régression de plus de moitié des images.

La tolérance est marquée par des troubles digestifs et des arthralgies.

T.G.O. : 2,20 - 0,50 - 0,55 - 0,85 - 2,80.

T.G.P. : 2,10 - 0,30 - 0,30 - 0,70 - 2,50.

Dose totale : 270 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 3 mois.

• OBS. N° 327 : Monsieur B...

1960 : tuberculose pulmonaire traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant un an.

A son entrée :

- L'état général est peu altéré.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, à droite, infiltrat nodulaire non homogène de projection sous et rétro-claviculaire.

Le traitement comprend : éthionamide, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j).

A sa sortie :

- L'état général s'améliore.
- Les bacilloscopies se négativent en six mois.
- Radiologiquement, régression totale des éléments du sommet droit.

La tolérance est marquée par des arthralgies et une élévation des transaminases.
Arrêt du traitement.

Poids : 48,500 - 51,300 - 54,100 - 54,100 - 56 kg...

V.S. : 2-18, 4-13, 9-22, 21-47...

T.G.O. : 0,40 - 1,20 - 0,30 - 0,40/60 - 35 - 45 - 55 - 125.

T.G.P. : 0,80 - 0,65 - 0,20 - 0,67/45 - 25 - 30 - 80 - 450.

Dose totale : 720 g. Durée : 8 mois. Dose journalière : 3 g.

Intolérance association avec les antituberculeux exceptés isoniazide - éthionamide

• OBS. N° 328 : Monsieur M..., 49 ans

En 1945, tuberculose pulmonaire traitée par collapsothérapie, mais apparition de cavernes sous celle-ci.

1948 : thoracoplastie et streptomycine pendant deux ans.

1956 : récidence contro-latérale droite ; streptomycine et cyclosérine pendant deux ans.

1964 : streptomycine, P.A.S., isoniazide et éthionamide.

1965 : éthionamide, isoniazide et cyclosérine.

A son entrée, en 1966 :

— L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont négatives et le bacille est résistant à l'isoniazide, éthionamide, streptomycine et cyclosérine.

— Radiologiquement, évidemment du sommet droit avec nombreux nodules.

— Le traitement comprend : P.A.S., viomycine, kanamycine et morphazinamide (6 c/j). Cette association n'est pas tolérée : gastralgies, vomissements.

Dose totale : 124 g. Dose journalière : 3 g.

• OBS. N° 329 : Monsieur R..., 51 ans

Tuberculose en évolution depuis 1944 chez un éthylique revendicatif et agressif ayant eu plusieurs traitements avec différentes associations.

Une tentative de traitement par kanamycine et morphazinamide entraîne des douleurs gastriques et vomissements avec agressivité et délire.

• OBS. N° 330 : Monsieur D..., 52 ans

Le malade est adressé en post-cure après décortication et thoracoplastie pour une tuberculose évoluant depuis de nombreuses années et mal traitée par intempérance.

A son entrée :

— L'état général est médiocre.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, séquelles des interventions et nodules non homogènes des sommets.

Le traitement comprend : kanamycine et pyrazinamide (4 c/j).

Le pyrazinamide provoque des troubles digestifs : gastralgies et vomissements.

Le morphazinamide n'est pas mieux tolérée. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 331 : Monsieur B..., 66 ans

Antécédents tuberculeux anciens ayant fait l'objet de multiples traitements irréguliers.

De décembre 1963 à mars 1964 : A.C.T.H., streptomycine, kanamycine et éthionamide.

A son entrée :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'isoniazide.
- Radiologiquement, il existe des cavernes disséminées dans les champs pulmonaires.

Le traitement comprend : kanamycine, isoniazide et éthionamide, puis P.A.S. et viomycine. En juin : pyradinazime (6 c/j), et arrêt en juillet. Reprise de cette drogue à deux reprises : février et avril 1965.

Le pyrazinamide n'est pas supporté. La première fois, mélaena et douleurs de l'hypochondre droit. Les autres fois, troubles psychiques et agressivité.

Dose totale : juin : 117 g ; février : 21 g ; avril : 32 g. Dose journalière : 3 g.

V. — ICTERES

• OBS. N° 332 : Monsieur R..., 38 ans

1946 : tuberculose pulmonaire traitée par pneumothorax durant cinq ans.

1957 : décortication et lobectomie gauche, puis décortication et lobectomie droite avec P.A.S., isoniazide, streptomycine, éthionamide, viomycine et cyclosérine en diverses associations.

1966 : reçoit éthionamide et pyrazinamide qu'il ne supporte pas.

Son traitement sera poursuivi à domicile ; il comporte : morphazinamide (2 à 6 c/), avec éthionamide, viomycine, isoniazide, streptomycine et P.A.S. pendant un an. Les transaminases s'élèvent progressivement et survient un ictère avec coma hépatique qui durera trois semaines.

En outre, il existait des paresthésies et troubles psychiques où alternent mélancolie, dépression avec agressivité.

• OBS. N° 333 : Monsieur M..., 40 ans

En janvier 1963, une hémoptysie associée à une image pulmonaire anormale fait suspecter une tuberculose, mais les cultures restent négatives à plusieursensemencements. Il reçoit à domicile streptomycine et isoniazide en traitement d'épreuve. En mars 1963, l'image est inchangée.

A son entrée, le 21 mars 1962 :

- L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies restent négatives.
- Radiologiquement, opacité excavée à paroi inférieure plus dense et irrégulière de projection sous et rétro-claviculaire.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine de juin à septembre. Puis viomycine, isoniazide et P.A.S. jusqu'en novembre. De novembre 1963 à juillet 1964, morphazinamide (3 c/j) en cure discontinue.

En juillet, se produit un *ictère bénin* qui régresse à l'arrêt du morphazinamide. De plus, l'image n'ayant pas régressé, le malade est adressé au chirurgien qui découvre un aspergilome. A l'examen de la pièce opératoire, il n'y a aucun élément en faveur d'une tuberculose.

Taux de prothrombine : 89.90.100.66.

Dose totale : 200 g. Dose journalière : 1,50 g.

• OBS. N° 334 : Monsieur M..., 53 ans

Chez un cirrhotique en voie de décompensation, une tuberculose pulmonaire évolue depuis 1951 avec de multiples traitements de courte durée.

A son entrée, le 15 juillet 1963 :

— L'état général est médiocre avec fièvre et début d'ascite.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, à droite, infiltrat non homogène du tiers moyen et de la base, et à gauche, caverne rétro-claviculaire et cavité de la base entourée de nodules.

Le traitement sera remanié sans cesse : P.A.S., isoniazide et streptomycine, mais le P.A.S. est arrêté du fait de l'ascite et des œdèmes. Novembre : isoniazide, éthionamide et kanamycine. En juin 1964 : du fait de l'aggravation : isoniazide, kanamycine et morphazinamide (3 c/j).

A sa sortie, le 29 octobre 1964 :

— L'état général est précaire.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, après la reprise de juin, on assiste à un nettoyage complet des images du côté droit ; à gauche, persistance d'une cavité à parois très fines de la base et quelques opacités du sommet.

La tolérance est mauvaise, la dose de charge n'est pas toujours atteinte du fait de la cirrhose. En novembre, survient un *ictère* avec poussée ascitique.

Taux de prothrombine : 40.48.54.48.50.64.53.

T.G.O. : 210 - 216.

T.G.P. : 225 - 252.

Dose totale : 300 g. Dose journalière : 1-1,50 g.

• OBS. N° 335 : Monsieur M..., 47 ans

En 1948, tuberculose bilatérale excavée traitée par P.A.S. et streptomycine. Stabilisée de 1959 à 1964.

En janvier 1965, rechute traitée par les trois antibiotiques pendant six mois.

A son entrée, en juillet 1965 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, il persiste de nombreux nodules apicaux.

Le traitement comprend : morphazinamide, éthionamide et kanamycine.

A sa sortie, en octobre 1966 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, on assiste à une régression spectaculaire des nodules.

Tolérance : après huit mois de traitement comprenant le morphazinamide et l'éthionamide, survenue d'un *ictère bénin* qui régressera dès l'arrêt des drogues.

Taux de prothrombine : 50.45.46.42.

T.G.O. : 212 - 27.

T.G.P. : 210 - 21.

Dose totale : 585 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 8 mois.

• OBS. N° 336 : Monsieur C..., 58 ans

Tuberculose pulmonaire traitée pendant un an par P.A.S., isoniazide et streptomycine en 1959, puis traitement à domicile irrégulier.

Le 8 juillet 1961, thoracoplastie droite suivie d'une pleurésie purulente.

A son entrée, le 26 janvier 1962 :

- L'état général est moyen, la vitesse de sédimentation accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à l'éthionamide, streptomycine, isoniazide et viomycine.
- Radiologiquement, à droite, sous la thoracoplastie, volumineuse caverne avec communication pleurale et dissémination nodulaire dans le reste du champ pulmonaire. À gauche, macro-nodules apicaux et surtout de projection axillaire.

Le traitement comprend : kanamycine, éthionamide et pyrazinamide (4 c/j), puis interruption de cure de deux mois où se produit une aggravation, puis kanamycine, éthionamide, P.A.S. et pyrazinamide. Outre l'interruption de cure prolongée, le traitement reste irrégulier.

Le 6 juin, après 358 g, survient un *ictère* franc avec anémie et abaissement des 17-cétostéroïdes. Cet ictère va durer six semaines. Les bacilloscopies resteront toujours positives et, radiologiquement, les images ne régresseront pas.

Taux de prothrombine : 87.86.88.78.100.89.89.92.66.63.

Dose totale : 358 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 5 mois.

• OBS. N° 337 : Monsieur B..., 40 ans

Tuberculose remontant à 1952 : dix-huit mois de traitement par P.A.S. et isoniazide.

Décembre 1962 : dix mois d'éthionamide et viomycine.

En 1963, éthionamide et viomycine.

A son entrée, le 18 novembre 1963 :

- L'état général est altéré et la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant au P.A.S. et isoniazide.
- Radiologiquement, à droite, quelques nodules du sommet, et à gauche, caverne du tiers moyen avec de nombreux nodules fous.

Le traitement comprend : cyclosérine, kanamimine et pyrazinamide (4 c/j).

A sa sortie, le 5 mai 1964 :

- L'état général est mauvais.
- Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, les nodules du sommet droit ont régressé ; à gauche, la caverne a disparu, il persiste quelques nodules de la base.

La tolérance est très mauvaise. Il se produit un *ictère en mai* pour une dose totale de 310 g. Dose journalière : 2 g.

Taux de prothrombine : 100.100.100.92.100.90.

• OBS. N° 338 : Monsieur R...

En 1945, pleurésie séro-fibrineuse traitée trois mois.

En 1947, hémoptysie, puis pneumothorax droit et découverte d'une tuberculose pulmonaire.

En 1951, thoracoplastie de cinq côtes sous traitement par streptomycine et P.A.S. Ictère à la suite de l'intervention.

1965 : rechute traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant un an.

A son entrée :

— L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, outre les séquelles, on note une caverne sous la thoracoplastie.

Le traitement comprend : éthionamide et morphazinamide (4 c/j) pendant trois mois.

A sa sortie :

— L'état général est meilleur, la vitesse de sédimentation est normale.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— Radiologiquement, petite régression de la caverne.

La tolérance est bonne. Les transaminases sont normales.

Dose totale : 170 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 339 : Monsieur L..., 43 ans

En 1954, à la suite d'un *ictère grave* durant trois mois, il est découvert une tuberculose pulmonaire bilatérale traitée de 1954 à 1964 par tous les antibiotiques de façon irrégulière.

A son entrée, en février 1966 :

— L'état général est altéré et la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à streptomycine, éthionamide, isoniazide, cyclosérine, kanamycine et viomycine.

— Radiologiquement, à droite, au sein d'une rétraction du sommet, il existe une caverne entourée de nodules, et à gauche, une cavité de projection rétro-claviculaire.

Le traitement comprend : isoniazide et éthionamide pendant deux mois, puis morphazinamide (4 c/j) et éthambutol pendant huit mois.

A sa sortie, en janvier 1967 :

— L'état général est identique, la vitesse de sédimentation accélérée.

— Les bacilloscopies sont toujours positives.

— Radiologiquement, ces nodules ont régressé, mais la caverne persiste, sa taille a diminué de moitié.

La tolérance est bonne.

Taux de prothrombine : 54.48.73.64.68.48.79.

Dose totale : 418,50 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 340 : Monsieur C..., 46 ans

En 1964, une hémoptysie révèle une tuberculose grave avec bacilloscopies positives.

A son entrée, le 28 mars 1964 :

— L'état général est conservé, la température est normale, mais la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives. Pas de résistance.

— Radiologiquement, à droite, il existe un infiltrat non homogène du tiers moyen.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine jusqu'en mai où il fait un ictère sévère qui persiste six semaines. De juillet à décembre 1964 : même traitement. En décembre : arrêt du P.A.S. pour intolérance. Février 1965 : lobectomie supérieure droite. Février-mai : isoniazide, viomycine et morphazinamide (4 c/j). Mai 1965-novembre 1966 : isoniazide et morphazinamide.

A sa sortie, le 9 novembre 1966 :

— L'état général est bon, la vitesse de sédimentation reste accélérée.

— Les bacilloscopies se sont négativées après l'intervention.

— Radiologiquement, à droite, outre les séquelles d'intervention, les opacités nodulaires restantes ont régressé et restent stables sous forme de nodules denses.

Tolérance : bonne.

Taux de prothrombine : 42.34.52.80.60.68.68.53.

T.G.O. : 20 - 55 - 15.

T.G.P. : 15 - 20 - 7.

Dose totale : 360 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 341 : Monsieur B...

En mars 1964, il est traité par P.A.S., streptomycine et isoniazide.

A son entrée, le 26 juin 1964 :

— L'état général est bon.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Radiologiquement, à droite, nodules épars du sommet, ainsi qu'à gauche.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine.

En septembre, survient un ictère bénin, et on continue par isoniameyl et streptomycine.

En janvier 1965, le morphazinamide (6 c/j) est ajouté. Survenue au bout de 37,50 g de troubles digestifs et éruption cutanée prurigineuse.

• OBS. N° 342 : Monsieur M..., 43 ans

Tuberculose pulmonaire traitée de février à juillet 1962 par P.A.S., isoniazide et streptomycine, puis un mois à domicile.

A son entrée, en août 1962 :

— L'état général est médiocre avec éthyisme sévère, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives. Pas de résistance.

— Radiologiquement, à droite, il n'y a pas de lésions évolutives ; à gauche, lésions nodulaires excavées sous-claviculaires et masse dense et homogène sus-claviculaire.

A son entrée, le malade présente un *ictère* et une *cirrhose*.

Le traitement comprend, d'août à mars 1963 : streptomycine et isoniazide, puis est ajouté pendant deux mois du morphazinamide (3 c/j).

Celui-ci n'est pas supporté et entraîne une anorexie, nausée, vomissements et gastralgies. Dose totale : 35 g. Dose journalière : 1,50 g.

Taux de prothrombine : 72.90.100.90.

Il n'y a pas eu d'ictère sous pyrazinamide.

• OBS. N° 343 : Monsieur L..., 22 ans

Chez un homme atteint de polyarthrite chronique évolutive, tuberculose en 1962 traitée quatre mois par P.A.S. et isoniazide.

A son entrée, en octobre 1963 :

- L'état général est altéré. Poids : 48 kg. La vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à gauche, volumineuse opacité du tiers moyen entourée de quelques nodules plus petits.

Le traitement comprend : P.A.S., isoniazide et streptomycine, mais en décembre, survenue d'un ictère. De février à novembre 1964 : pyrazinamide (3 c/j) et isoniazide.

A sa sortie, en novembre 1964 :

- L'état général est bon.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, réduction de plus de moitié des opacités.

La tolérance est bonne. Quelques phénomènes algiques en rapport avec sa maladie.

Taux de prothrombine : reste aux alentours de 90.

Dose totale : 290 g. Dose journalière : 1,50 g. Durée : 10 mois.

• OBS. N° 344 : Monsieur A..., 55 ans

Tuberculose pulmonaire en 1964 traitée par P.A.S., isoniazide et streptomycine pendant quelques mois.

A son entrée :

- L'état général est altéré. On note un *ictère*.
- Les bacilloscopies sont positives.
- Radiologiquement, éléments nodulaires bi-apicaux.

Le traitement comprend : isobenzacyl, viomycine, cyclosérine et éthionamide pendant deux mois ; isobenzacyl, éthionamide et viomycine pendant trois mois ; isobenzacyl, viomycine et pyrazinamide (6 c/j).

Cette dernière association détermine : vomissements, gastralgies, anorexie ; troubles psychiques, agressivité, mélancolie ; douleurs musculaires violentes entravant la station debout.

A l'arrêt du pyrazinamide, ces troubles régressent rapidement.

Les tests hépatiques sont restés normaux.

Dose totale : 63 g. Dose journalière : 3 g.

VI. — DECES

• OBS. N° 345 : Madame F..., 46 ans

Tuberculose pulmonaire en 1966 traitée par P.A.S. et streptomycine pendant quelques mois.

1967 : rechute.

A son entrée :

- L'état général est très altéré avec dénutrition, adynamie.
- Les bacilloscopies sont positives, le bacille est résistant à l'isoniazide.
- Radiologiquement, à droite, rétraction avec scoliose trachéale, infiltrat excavé nodulaire axillaire et base détruite par de nombreuses cavernes. A gauche, opacités floues avec cavernes de projection hilare.

Le traitement comprend : éthionamide, cyclosérine et pyrazinamide (6 c/j).

— L'état général reste précaire, les bacilloscopies se négativent.

— Radiologiquement, les cavernes persistent, en ayant diminué de taille.

La malade décède lors d'un épisode de surinfection sévère.

La tolérance est marquée par : des arthralgies et myalgies ; une anémie à 1.400.000 hypochrome ; fer sérique : 262 gammas ; score sidéroblastique : 120 ; glossite ; signes cutanés de pellagre ; baisse de l'acuité visuelle ; rétrécissement du champ visuel.

Poids : 28,600 - 30,900 - 31,400 - 32,400 - 31,100 - 32 kg.

V.S. : 18-36 - 45-90 - 67-114 - 52-96 - 23-51.

T.G.O. : 0,80 - 2,50 - 1,65 - 1,98 - 1,10.

T.G.P. : 0,70 - 0,20 - 0,65 - 0,65 - 0,45.

Dose totale : 540 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 6 mois.

• OBS. N° 346 : Monsieur D..., 60 ans

En 1960, tuberculose traitée dix-huit mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine.

En 1965, rechute traitée par éthionamide, viomycine, isoniazide, kanamycine et morphazinamide pendant neuf mois.

En 1966, rechute.

A son entrée :

- L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à isoniazide, éthionamide, streptomycine, cyclosérine et viomycine.
- Radiologiquement, à droite, nombreuses cavernes au sein d'un infiltrat, ainsi qu'à gauche.

Le traitement comprend : kanamycine, viomycine, P.A.S., éthionamide, isoniazide et pyrazinamide (4 c/j) pendant quatre mois.

A son décès :

- L'état général est meilleur, la vitesse de sédimentation normale.
- Les bacilloscopies se sont négativées.

Le malade décède d'une hémoptysie foudroyante.

Dose totale : 240 g. Dose journalière : 2 g. Durée : 4 mois.

• OBS. N° 347 : Monsieur B..., 56 ans

Pleurésie séro-fibrineuse droite en 1951, traitée trois mois par P.A.S. et streptomycine.

En 1961, infiltrat traité deux mois par P.A.S., isoniazide et streptomycine, et pneumothorax entretenu trois ans.

De 1954 à 1958, quatre ans à domicile : P.A.S., isoniazide, streptomycine et cyclosérine.

1960-1963 : multiples cures discontinues d'éthionamide, streptomycine et isoniazide.

A son entrée, le 26 mai 1964 :

— L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à streptomycine, isoniazide, éthionamide, P.A.S. et cyclosérine.

Le traitement comprend : kanamycine, terramycine et morphazinamide (6 c/j) de mai 1964 à janvier 1966. A cette date, le malade décède d'une hémoptysie foudroyante.

Les bacilloscopies sont restées positives et les images radiologiques sont restées inchangées.

Le taux de prothrombine est toujours resté au-dessus de 75.

Dose totale : 199 g. Dose journalière : 3 g.

• OBS. N° 348 : Monsieur L..., 57 ans

Longue histoire tuberculeuse remontant à 1944. Collapsothérapie entretenue sept ans. Tous les antibiotiques au fur et à mesure de leur apparition seul ou en association. Spléotomie droite en 1953.

Premier séjour en 1964 :

— L'état général est médiocre, la vitesse de sédimentation est accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, P.A.S., isoniazide et cyclosérine.

— Vaste cavité de spléotomie sécrétante dans un poumon incarcéré par une pachypleurite

Le traitement comprend : viomycine, morphazinamide (4 c/j) pendant quatre mois.

— L'état général s'améliore.

— Les bacilloscopies se négativent.

— La cavité de spléotomie est propre.

Le malade continue le même traitement à domicile.

Deuxième séjour en octobre 1965-mai 1966.

— L'état général est mauvais, la vitesse de sédimentation très accélérée.

— Les bacilloscopies sont positives.

— Infiltrat excavé et décollement d'une poche pleurale qui communique avec la cavité de spléotomie et descend en bas de l'hémithorax.

Survienent des hémoptysies et une insuffisance respiratoire pour lesquelles le malade décède.

La tolérance est bonne.

Dose totale : plus de 700 g. Dose journalière : 2 g.

• OBS. N° 349 : Monsieur A..., 55 ans

1964 : tuberculose pulmonaire traitée par la streptomycine, isoniazide, éthionamide et P.A.S. pendant treize mois.

1966 : rechute.

- L'état général est mauvais, la vitesse de sédimentation très accélérée.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, isoniazide et éthionamide.
- Radiologiquement, à droite, nodules du sommet, et à gauche, caverne étendue au sein d'un infiltrat du sommet et axillaire d'un infiltrat de la base.

Le traitement comprend : streptomycine, isoniazide et éthionamide pendant deux mois ; puis morphazinamide, kanamycine, cyclosérine et isoniazide pendant neuf mois.

A sa sortie (décès) :

- Les bacilloscopies sont toujours positives malgré une lobectomie supérieure gauche.
- Radiologiquement, aggravation des lésions nodulaires des lésions gauche et droite.

Le malade décède au cours d'une poussée évolutive particulièrement sévère.

La tolérance est bonne.

Dose totale : 515 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 9 mois.

• OBS. N° 350 : Monsieur C...

Tuberculose dont le début remonte à 1944, traitée successivement par pneumothorax entretenu un an, puis pneumopéritoine entretenu deux ans.

En 1962, il reçoit éthionamide et cyclosérine.

A son entrée, en décembre 1964 :

- L'état général est précaire : fièvre, accélération de la vitesse de sédimentation.
- Les bacilloscopies sont négatives.
- Radiologiquement, à droite, sous un épaississement de la plèvre apicale, une hyperclarté au sein d'un infiltrat dense. À gauche, sous un épaississement de la plèvre apicale, opacités non homogènes du sommet.

Le traitement comprend : pyrazinamide en associations binaires avec successivement : hexoniazide, éthionamide, streptomycine, kanamycine et viomycine. Le 3 août 1965 : thoracoplastie gauche. Janvier 1967 : décortication droite.

A sa sortie, en janvier 1967 :

- Le malade décède de l'intervention, mais l'état général était en reprise.
- Les bacilloscopies se sont négativées partiellement.
- Radiologiquement, amélioration des images radiologiques jusqu'à l'intervention, mais aggravation secondaire en septembre avec caverne, épanchement liquidien et gazeux droit.

Décès dans un tableau d'insuffisance respiratoire rénale et surrénalienne.

La tolérance est bonne. Pas de surveillance biologique régulière.

Dose totale : 1.110 g. Dose journalière : 3 g. Durée : 25 mois.

• OBS. N° 351 : Monsieur V... 70 ans

En 1963, il est pensionné pour une silicose. Puis en 1965, on découvre une tuberculose pour laquelle il reçoit P.A.S., isoniazide et streptomycine, mais un accident de surdité au bout de huit mois la fait stopper.

A son entrée, en juillet 1966 :

- L' tat général est très altéré, le malade étant asthénique, grabataire avec troubles digestifs, vomissements, anorexie.
- Les bacilloscopies sont positives et le bacille est résistant à la streptomycine, à l'isoniazide et à l'éthionamide.
- Radiologiquement, à droite, outre un pneumothorax partiel du sommet, on note une volumineuse caverne du tiers moyen avec de nombreux nodules ; à gauche, caverne hilare et nombreux noduls. D plus, les coupoles diaphragmatiques sont déformées.

Le traitement comprend : viomycine et morphazinamide (3 c/j).

A son décès, en juillet 1967 :

- L' tat général s'était un peu amélioré, la vitesse de sédimentation est normale.
- Les bacilloscopies sont toujours demeurées positives.
- Radiologiquement, à droite, on assiste à une perforation pleuro-pulmonaire avec niveau liquidien  tag .   gauche, la caverne a diminué de plus de moitié et régression des nodules.

Le malade décède d'insuffisance respiratoire.

Dose totale : 230 g. Dose journalière : 1,50 g.

LES RESULTATS

RESULTATS CLINIQUES

I. — ETUDE CLINIQUE

Ce chapitre comporte l'étude de l'action du pyrazinamide sur les signes généraux et les signes fonctionnels. Cette étude est nécessairement courte et très imprécise.

En effet, le malade est soumis :

- à des cures prolongées de repos strict au lit ;
- à une vitaminothérapie, Ca et vitamine C ;
- à une alimentation variée et équilibrée ;
- à toutes les médications antitussives et expectorantes, voire antibiotiques nécessaires à son état.

Une tuberculose de moyenne gravité, dans ces conditions, voit l'état général s'améliorer, les signes fonctionnels régresser et il est impossible de faire la part de ce qui revient au pyrazinamide, d'autant qu'il s'associe aux autres drogues antituberculeuses.

En outre, il existe parfois et bien souvent d'autres affections associées : néoplasies, maladies sanguines et plus souvent une intoxication éolique.

Cependant dans la plus grande majorité des cas :

- l'asthénie est la première à disparaître ;
- l'anorexie et l'amaigrissement sont plus tenaces ;
- les signes fonctionnels régressent plus ou moins rapidement selon la gravité initiale et l'intensité de la médication adjuvante ;
- la vitesse de sédimentation se normalise en deux à trois mois.

Parmi les 13 décès, un seul, outre la gravité de la tuberculose, l'intoxication alcoolique permanente, est imputable en partie au pyrazinamide. Il s'agit d'une femme de quarante-six ans dont la tuberculose est gravissime avec insuffisance respiratoire sévère, qui a développé sous pyrazinamide une avitaminose B et PP complète qui a peut-être précipité l'évolution.

Dans 3 observations (48, 269, 292), on note une anorexie suivie d'amaigrissement, dont le pyrazinamide est la cause, puisque ces symptômes ont cessé après l'arrêt de la drogue.

Quant aux autres symptômes sous pyrazinamide, ils font plus partie du chapitre intolérance que du tableau clinique proprement dit et seront traités ultérieurement.

II. — RESULTATS BACTERIOLOGIQUES

Si de nombreux facteurs interviennent lors de l'étude des résultats sur les signes cliniques ne permettant pas une étude approfondie pouvant établir une relation de cause à effet directe entre pyrazinamide et ceux-ci, sur le plan bactériologique, nous constatons l'action directe du produit sur le bacille. Cette étude comprend trois chapitres :

- a) Résultats généraux :
 - résultats globaux ;
 - en fonction des deux formes du pyrazinamide ;
 - en fonction de la posologie ;
 - en fonction de la qualité des produits et de la posologie.
- b) Résultats en fonction du temps de négativation des bacilloscopies :
 - globaux ;
 - en fonction de la qualité de la drogue ;
 - en fonction de la qualité et de la posologie.
- c) Résultats en fonction des associations.

A) Résultats généraux

Pour ces résultats, il n'est tenu compte que de la qualité des drogues et de leurs posologies.

1) RÉSULTATS GLOBAUX :

Ces résultats ne tiennent compte que d'un facteur : l'absence de bacille dans l'expectoration sous l'influence du traitement.

Nous avons 186 malades bacillifères :

- 148 présentent une négativation durable, soit 77 % ;
- 18 présentent une négativation temporaire, soit 9 % ;
- 25 une absence de négativation, soit 14 %.

Une action aura été décelée pour 86 % des cas.

2) RÉSULTATS EN FONCTION DES DEUX FORMES DU PYRAZINAMIDE :

Les malades sont scindés en deux groupes :

- ceux traités par le pyrazinamide ;
- ceux traités par le morphazinamide.

Il n'est pas tenu compte des doses des associations du temps pour obtenir la négativation de l'expectoration. Nous donnons les résultats sous forme de tableau.

Tableau VIII

	Morphazinamide	Pyrazinamide
Nombre de malades	65	122
Négativation durable	54 - 83,50 %	98 - 80 %
Négativation temporaire	1 - 1,50 %	12 - 10 %
Echecs	10 - 15 %	12 - 10 %

Le pourcentage d'échecs est plus important avec le morphazinamide qu'avec le pyrazinamide.

3) RÉSULTATS EN FONCTION DES DOSES JOURNALIÈRES :

Ces résultats ne tiennent pas compte de la formue du produit, de la durée du traitement et des associations.

On distingue deux groupes :

- ceux recevant une dose de 1,50-2 g/j ;
- ceux recevant une dose de 2,50-3 g/j.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant.

Tableau IX

	1,50 - 2 g/j	2,50 - 3 g/j
Nombre de malades	92	94
Négativation durable	74 - 80,50 %	76 - 81 %
Négativation temporaire	5 - 5,50 %	9 - 9,50 %
Echecs	13 - 14 %	9 - 9,50 %

Le pourcentage d'échecs est plus élevé avec les doses faibles qu'avec les doses fortes.

4) RÉSULTATS EN FONCTION DE LA QUALITÉ DU PRODUIT ET DES DOSES :

Il n'est pas tenu compte de la durée du traitement ni des associations. On distingue quatre possibilités :

a) Traitement par le morphazinamide :

— avec les doses faibles : 1,50-2 g/j

— avec les doses fortes : 2,50-3 g/j

b) Traitement par le pyrazinamide :

— avec les doses faibles : 1,50-2 g/j

— avec les doses fortes : 2,50-3 g/j

Nous fournissons les résultats dans le tableau suivant.

Tableau X

	Morphazinamide		Pyrazinamide	
	1,50 - 2 g/	2,50 - 3 g/j	1,50 - 2 g/j	2,50 - 3 g/j
Nombre de malades	30	34	62	60
Négativation durable	23 - 76,50 %	29 - 85 %	51 - 82 %	47 - 78,33 %
Négativation temporaire	1 - 3,50 %	1 - 3 %	4 - 6,50 %	8 - 13,33 %
Echecs	6 - 20 %	4 - 12 %	7 - 11,50 %	5 - 8,33 %

Nous remarquons là aussi que le pourcentage d'échecs va décroissant :

— du morphazinamide des doses faibles aux doses fortes ;

— puis du pyrazinamide des doses faibles aux doses fortes.

En ne considérant que les échecs selon les différents paramètres, la supériorité du pyrazinamide à doses fortes est incontestable. La différence de pourcentage obtenue entre le pyrazinamide à doses fortes et le morphazinamide à doses faibles est significative ; elle l'est moins pour les cas intermédiaires. Ceci est mieux visualisé par le schéma suivant :

A l'activité des doses faibles de pyrazinamide correspond l'activité des doses fortes de morphazinamide.

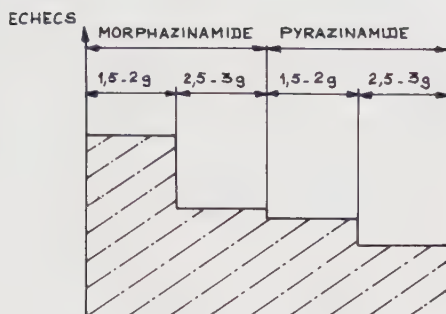


Figure 2

Si nous considérons le problème selon l'angle des négativations durables (une partie de l'action du pyrazinamide) et des négativations temporaires (deuxième partie de l'action, mais incomplète), le problème reste moins tranché et net.

Selon le schéma suivant :

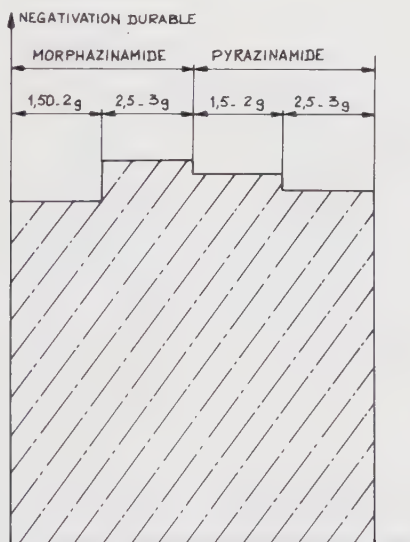


Figure 3

L'action la plus importante se situe avec le morphazinamide à doses fortes, mais les écarts sont peu importants et significatifs.

Avec les négativations temporaires, il y a une action, mais qui reste incertaine.

Le pourcentage le plus faible est celui avec la morphazinamide à doses fortes ; le pourcentage le plus élevé est celui avec le pyrazinamide à doses fortes.

Autrement dit, avec le produit à doses fortes et déterminant le plus petit nombre d'échecs, on obtient le pourcentage d'effet incertain le plus élevé.

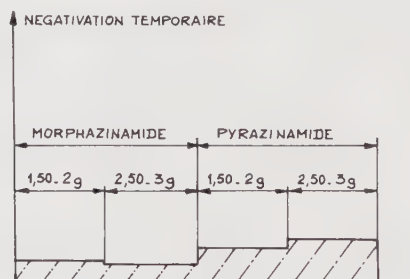


Figure 4

En fait, ces trois derniers schémas ne sont que les composantes du dernier :

- en traits espacés : les succès complets ;
- en blanc : les cas incertains ;
- en traits serrés : les échecs.

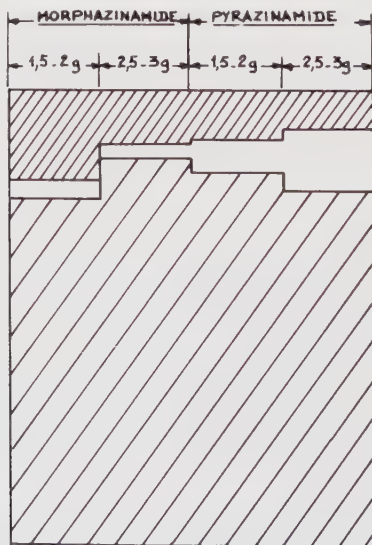


Figure 5

Le produit le plus actif reste le pyrazinamide à la dose de 3 g/j. Le morphazinamide possède environ les 3/5^e de l'activité du pyrazinamide à doses équivalentes.

B) Résultats en fonction du temps de négativation des bacilloscopies

1) RÉSULTATS GLOBAUX :

Pour ces résultats, il n'est tenu compte que du temps nécessaire pour que les bacilles disparaissent de l'expectoration, à l'exclusion de tous les autres facteurs : qualité des drogues et doses, associations, etc., etc.

Nous obtenons les résultats suivants :

Mois	Nombre de cas	% négativations
1	16	8
2	60	40,8
3	28	53
4	19	66
5	5	68
6	6	72
7	5	74
Temp.	12	
Echecs	23	

Tableau XI

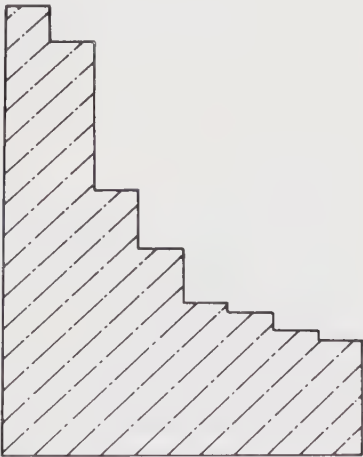


Figure 6

Ces résultats sont visualisés par l'histogramme suivant (en abscisses, le temps ; en ordonnées, le nombre de malades bacillifères). Le maximum d'action se situe à partir du deuxième mois jusqu'au quatrième mois.

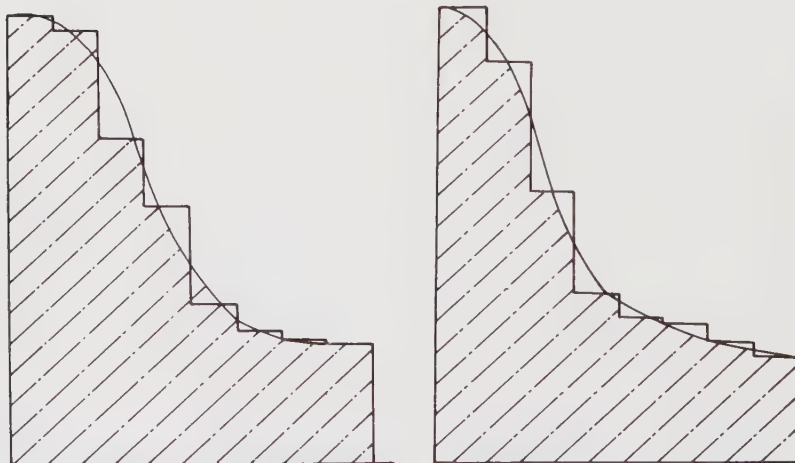
2) RÉSULTATS EN FONCTION DU TEMPS ET DE LA QUALITÉ DE LA DROGUE, ceci indépendamment de la dose, des associations, etc.

Ces résultats sont consignés dans le tableau suivant.

Tableau XII

Mois	Morphazinamide		Pyrazinamide		
	Nombre de cas	% négativation	Mois	Nombre de cas	% négativation
1	2	3,3	1	14	11,40
2	15	28	2	45	41
3	9	43	3	19	63
4	13	65	4	6	68
5	4	71	5	1	69
6	1	73	6	5	73
7	2	74	7	3	76

A ce tableau correspond les histogrammes n^{os} 2 et 3.



N° 2

N° 3

Figure 7

L'action avec le pyrazinamide est plus précoce et plus intense dans le temps qu'avec le morphazinamide.

3) RÉSULTATS EN FONCTION DU TEMPS, DE LA QUALITÉ DE LA DROGUE ET DES DOSES :

Il n'est pas tenu compte des associations. Les résultats forment le tableau suivant.

Tableau XIII

Mois	Morphazinamide				Pyrazinamide			
	1,50-2		2,50-3		1,50-2		2,50-3	
	Cas	%	Cas	%	Cas	%	Cas	%
1	1	3,3	1	3,2	9	14,5	5	8,5
2	5	20	10	35,4	19	45	26	51,5
3	3	30	6	55	10	61	9	66,5
4	9	60	4	68	6	71	0	"
5	1	62	3	77	1	72,5	0	"
6	1	66	0	"	3	77,5	2	70
7	1	70	1	80	3	82	0	"

A chaque histogramme correspond une courbe joignant les points moyens de chaque élément constituant celui-ci. La forme de la courbe varie en fonction du temps, mais aussi en fonction de l'activité du produit selon les paramètres en cause.

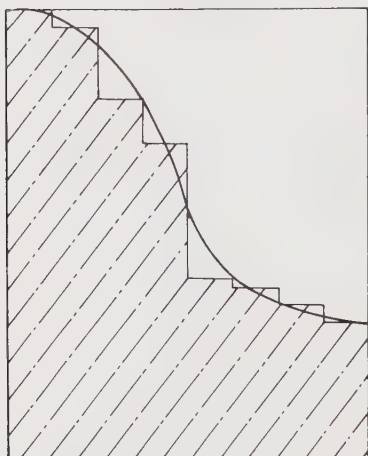
Plus la courbe est ventrue, c'est-à-dire éloignée de l'axe des abscisses et de l'axe des ordonnées, moins l'activité du produit est bonne :

- la courbe d'activité moindre est celle n° 4 ;
- la courbe d'activité maxima est celle n° 7.

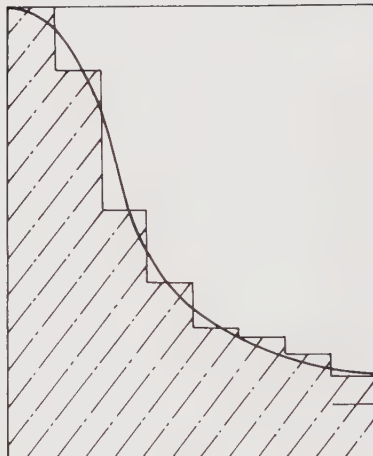
Nous pouvons déterminer un rapport d'activité entre ces courbes, c'est le rapport des surfaces comprises entre la courbe et les axes de références.

Nous avons :

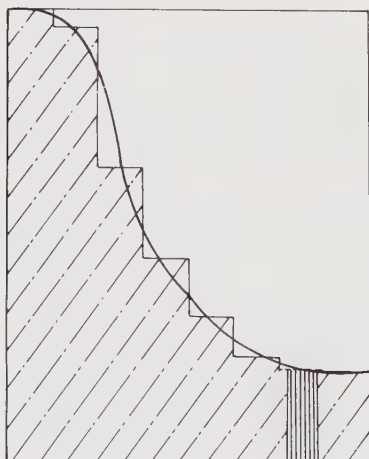
- pour une dose forte identique, le morphazinamide possède les 8/10^e de l'activité du pyrazinamide ; entre les doses fortes du pyrazinamide et les doses faibles du même produit, le rapport est identique ;
- la différence s'accroît en comparant les deux dosages de morphazinamide.



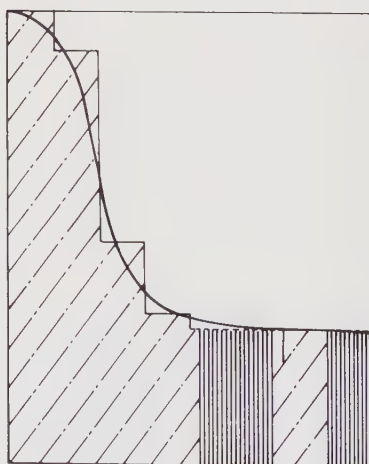
N°4 MORPHAZINAMIDE 1,50-2g



N°6 PYRAZINAMIDE 1,50-2g



N°5 MORPHAZINAMIDE 2,50-3g



N°7 PYRAZINAMIDE 2,50-3g

FIGURE 8

C) Résultats en fonction des associations

Les associations sont extrêmement variées du fait du choix des antibiotiques, mais certaines se dégagent par leur fréquence :

- associations de deux antibiotiques comportant le pyrazinamide plus l'isoniazide ou l'éthionamide, ou une autre drogue de relais ;
- associations de trois antibiotiques conservant les deux principaux : isoniazide ou éthionamide, ou deux drogues de relais ;
- associations de plus de trois antibiotiques.

1) EN FONCTION DES ASSOCIATIONS SANS TENIR COMPTE DU TEMPS :

Nous avons les pourcentages de négativations suivants.

Tableau XIV

Associations	% négativations durable	% négativations temporaire	% Echecs
PZA + Isoniazide	50,8	33	16,5
PZA + Ethionamide	40	50	10
PZA + autres	76	22	2
PZA + Isoniazide + X	87	3	11
PZA + Ethionamide + X	80	8,5	11,5
PZA + 2 X	85	0	15
PZA + Isoniazide + Ethionamide + X	84	0	16
PZA + Isoniazide + nX	55	8,5	36,5
PZA + Ethionamide + nX	94	0	6
PZA + nX	92	0	8

Ces résultats forment le diagramme suivant et sont classés selon l'activité décroissante en prenant pour référence le pourcentage d'échecs.

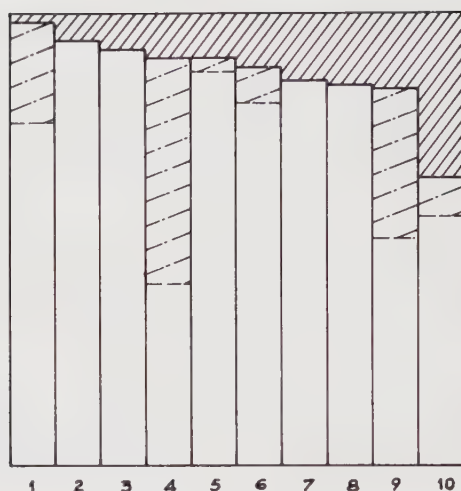


Figure 9

- 1 = Pyrazinamide + une drogue de relais
- 2 = Pyrazinamide + éthionamide + plusieurs drogues de relais
- 3 = Pyrazinamide + plusieurs drogues de relais
- 4 = Pyrazinamide + éthionamide
- 5 = Pyrazinamide + isoniazide + une drogue de relais
- 6 = Pyrazinamide + éthionamide + une drogue de relais
- 7 = Pyrazinamide + deux drogues de relais
- 8 = Pyrazinamide + éthionamide + plusieurs drogues de relais
- 9 = Pyrazinamide + isoniazide
- 10 = Pyrazinamide + isoniazide + plusieurs drogues de relais

//// = échecs

— . — = négativation temporaire

Nous remarquons :

- en bithérapie, que l'association pyrazinamide plus une drogue de relais fournit le minimum d'échecs, mais le pourcentage de cas incertains est important (col. 1); l'association pyrazinamide-éthionamide est supérieure à l'association isoniazide-pyrazinamide; notons que si, avec la première association, le pourcentage d'échecs est moins élevé qu'avec la seconde, le pourcentage de cas incertains est inverse (col. 4-9);
- en trithérapie, l'association pyrazinamide-isoniazide et une drogue de relais présente moins d'échecs et de cas incertains que l'association comportant l'éthionamide. Celle comportant le pyrazinamide et deux drogues de relais reste la moins active (col. 5-6-7);
- en polythérapie, l'association comportant l'éthionamide est la plus active (col. 2-10-3).

Les drogues de relais les plus actives avec le pyrazinamide sont :

- la cyclosérine ;
- la streptomycine ;
- la kanamycine.

2) ACTION DU PYRAZINAMIDE EN FONCTION DES ASSOCIATIONS ET DU TEMPS :

Les résultats exprimés en pourcentage sont consignés dans le tableau suivant.

Tableau XV

	1	2	3	4	5	6	7	Nég. temp. %	Echecs %
PZA + Isoniazide		33					17	33	17
PZA + Ethionamide	12	33	11					12	12
PZA + drogue de relais	18	19	11				4	26	12
PZA + Isoniazide + X	9	18	15	18	5	21		3	7
PZA + Ethionamide + X	4	40	23	6	6			12	9

Nous reproduisons ces résultats dans les histogrammes suivants.

Nous remarquons que l'association pyrazinamide-éthionamide est supérieure à l'association pyrazinamide-isoniazide ; les échecs et actions temporaires ont été jugées avec la première association au quatrième mois, tandis qu'avec la seconde on a attendu le septième mois. L'association pyrazinamide et drogue de relais ne semble pas plus efficace que l'association pyrazinamide-isoniazide.

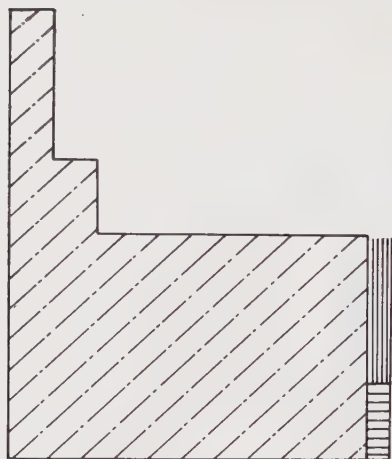
En trithérapie, l'association comportant l'éthionamide est supérieure à l'association comportant l'isoniazide.

3) RÉSULTATS EN FONCTION DE LA RÉSISTANCE DU BACILLE A L'UNE DES DROGUES, DE L'ASSOCIATION ET DU TEMPS :

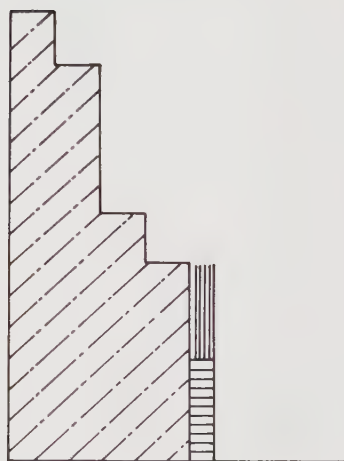
La population de bacilles chez un malade n'est pas homogène. Certains bacilles peuvent être résistants à l'une ou plusieurs drogues, mais ces antibiotiques possèdent quand même une action qui reste limitée du fait de la résistance.

Nous étudions ces résultats bactériologiques en fonction de la résistance du bacille à l'un des antibiotiques ; nous choisissons les cas où la résistance du bacille à l'antibiotique est de 100 %.

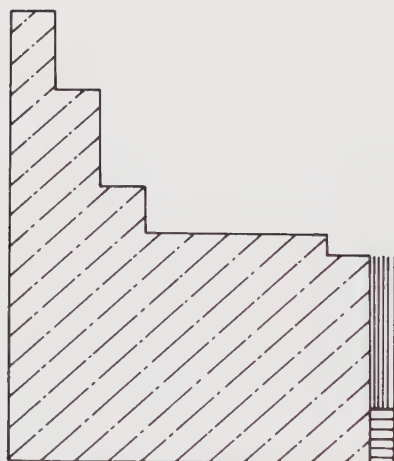
FIGURE 10



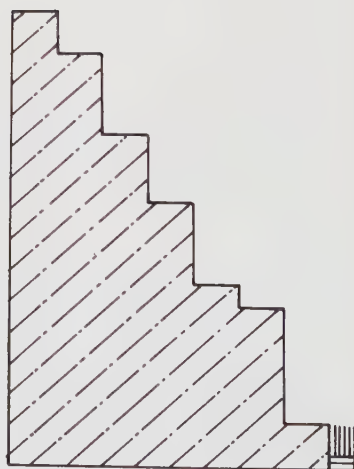
Pyrazinamide + rimifon



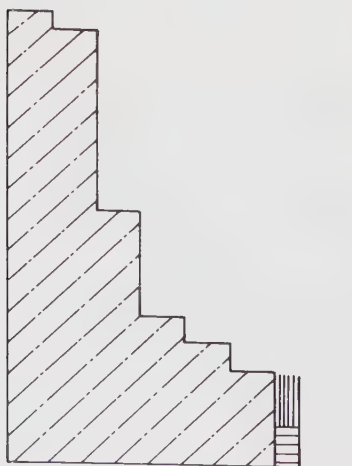
Pyrazinamide + trécator



Pyrazinamide + 1 drogue de relais



Pyrazinamide + rimifon + x



Pyrazinamide + trécator + x

Les résultats sont donnés en pourcentage de négativation dans le tableau suivant.

Tableau XVI

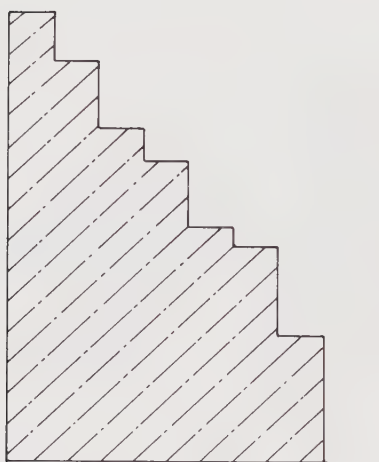
Mois	Pyrazinamide	PZA + Isoniazide résistant	PZA + Ethionamide résistant	PZA + SMY résistant	PZA + Kana. résistant	PZA + Viomycine résistant	PZA + PAS résistant
1	11		5,90	67	27	20	25
2	18,50	28,50	23,5		27	20	25
3	7,4		23,5	33			
4	15,4	14,3			9		
5	3,8		5,9		9		25
6	20						
7		14,3				10	

Les histogrammes suivants permettent de comparer plus directement ces résultats.

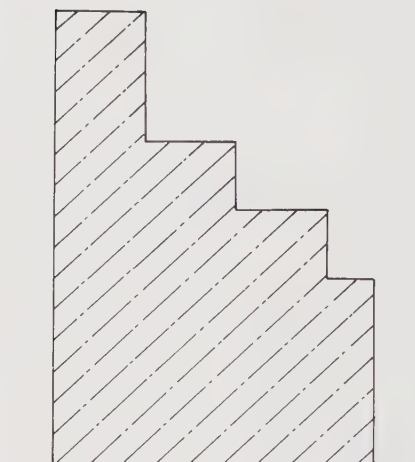
L'association qui donne les plus mauvais résultats dans ces conditions est celle comportant la viomycine, suivie par celle comportant l'isoniazide.

Au total :

- Le pyrazinamide et le morphazinamide présentent à peu près la même activité, cependant le pyrazinamide est supérieur à dose égale car la concentration en produit actif est plus élevée.
- L'emploi des doses faibles ne se justifie pas, elles sont nettement moins actives.
- L'association présentant la meilleure activité est celle qui comporte l'éthionamide et la cyclosérine.
- Le pyrazinamide n'est pas assez puissant pour se permettre une réduction du nombre d'antibiotiques, du moins dans la phase d'attaque de la tuberculose.

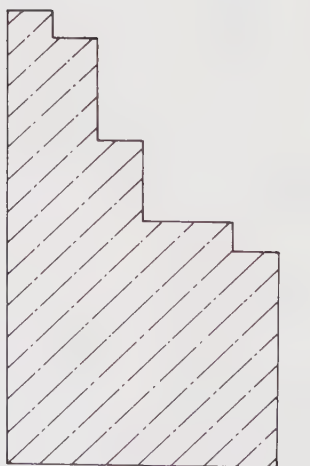


Histogramme global

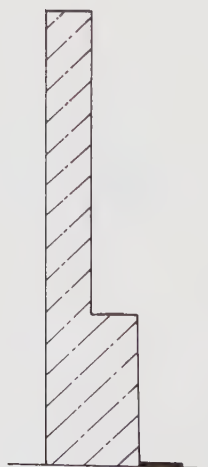


Pyrazinamide
+ rimifon résistant

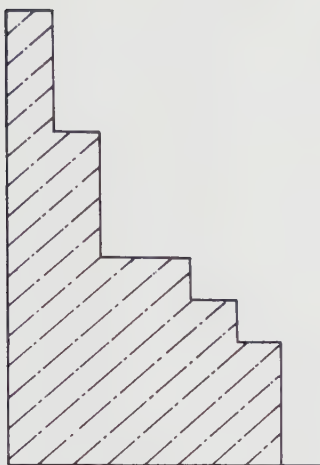
FIGURE 12



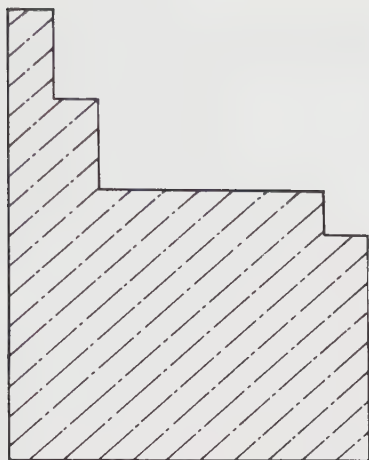
Pyrazinamide
+ tréacator résistant



Pyrazinamide
+ streptomycine résistante

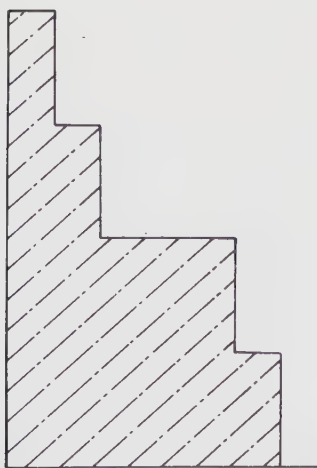


Pyrazinamide + kanamycine résistante



Pyrazinamide + viocine résistante

FIGURE 11



Pyrazinamide + P.A.S. résistant

N°	Morphazinamide		Trait. assoc.								Temps de Nég. mois	Trait. antér.							
	1,50-2g	2,50-3g	R	T	S	C	K	V	P	RESISTANCE	BK-	R	T	S	C	K	V	P	
9	+		+								7	108		108				108	
26	+				+					RTSP	1	12		12				12	
31	+					+				RTSP	3	46	72	46			0	46	
38	+						+			RTSP	2	60	34	50	24	24	24	50	
44	+						+			RTSCKVP	2	72		72				72	
51		+						+		RTS	7	50		50				50	
57		+							+	RKVS	2	24		24		12	?	24	
80	+		+		+					RS	4	36		36				36	
82	+		+		+						4	0							
87		+	+		+					TKV	2	>24		>24				>24	
94	+		+				+			RSCVP	4	3		3				3	
99	+		+				+				5	24		24		2		24	
100	+		+				+				4	1		1				1	
106	+		+					+		SCV	4	13	13	3	13			3	
113		+	+					+		RS	2	144		144				144	
114		+	+					+			2	0							
115		3	+					+		RTSCVP	3	14	14	14				6	
121	+		+						+		4	0							
155	+			+			+			RSP	3	6		6				6	
163		+		+			+			RSP	3	9		3				3	
169				+				+			5	26	18	26			18	26	
171		+		+				+		RTSC	4	15		18				18	
182	+				+				+		4	5		5				5	
183		+			+				+		2	0		0				0	
184		+			+				+	RS	5	60		60				60	
186		3			+			+		RTCP	3	9	2	33				33	
193	+		+	+			+			RTSK	4	34	21	22		12	21	18	
196		+					+		+	RTS	3	x		x	x		x	x	
197		+					+		+		4	15	6	3			6	3	
203		+	+	+			+			RSCV	14	x	x	x	x		x	x	
204		+	+	+			+				2	23	5	17				18	
205	+		+	+			+			T	4	8		8				8	

TABLEAU XVII

TABLEAU XVIII

N°	Morphazinamide		Trait. assoc.							Temps de Nég. mois	Trait. antér. en mois							
	1,50-2g	2,50-3g	R	T	S	CV	K	F	Résistance		BK-	R	T	S	C	K	V	P
209		+	+	+			+		RT	5	12	10	12	10		10	12	
210	+		+	+		+				2	x	x	x	x	x	x	x	
215		+	+	+				+		2	0	0	0	0	0	0	0	
216		+	+	+				+		3	0	0	0	0	0	0	0	
217	+		+	+				+	RTP	6	0	0	0	0	0	0	0	
219		+	+		+			+		1	0	0	0	0	0	0	0	
227	+		+				++	+	ETSP	3	12		24				24	
233		+		+	+			+	R	2	0	0	0	0	0	0	0	
238		+		+		+		+	RSP	2	>15		>18				>18	
239		+		+		+		+	R	3	x	x	x		x		x	
265	+		+	+				+		2	20	20					20	
318		+		+		+	+		RSVK	2	x	x	x	x	x	x	x	
319		+		+				+	RT	3	0	0	0	0	0	0	0	
338	+			+						2	x		x				x	
167	+			+		+			R	T	10		10				10	
50		+				+			RTSK	E	>10		>10	x			>10	
98		+	+					+	R	E	>9	x	>9	x		x	>9	
177	+			+				+		E	>24		>24				>24	
194	+		?	+				+		E	28	4	24				28	
226		+	+				++		RTS	E	10		10				10	
266	+		+	+				+	+	RTSC	E	>22		>17			>17	
339	+	ETHAMBUTOL							RTSCKV	E	120	120	120	120	120	120	120	
347		+	+	+		+	+	+		E	>50	>48	>53	>48			>53	
348	+		+	+	+	++	+	+	RSCP	E	x	x	x	x	x	x	x	
349		+	+			+	+		RTS	E	13	13	13					
351	+					+			RTS	E	8	8					8	

N°	Pyrazinamide		Trait. assoc.								Temps de Nég. mois	Trait. antér.							
	1,50-2g	2,50-3g	R	T	S	C	K	V	P	RESISTANCE		BK-	R	T	S	C	K	V	P
8	+		+							TS	2	10	7	5	3	5		10	
11		+	+							RSP	2	9		9				9	
13		+		+						RSP	2	24		24		6		24	
15	+			+						RSP	2	>24		>24				>24	
16	+			+						S	3	15		15				15	
19		+		+							1	10		10				10	
20		+		+							2	12		12				12	
24		+		+						RTKP	3	33		33				24	
33	+						+			RV	1	x		x				x	
39	+						+				2	>11		>11				>11	
45	+							+		TSCP	1	18	18	8				8	
49		+							+	TSP	2	24		24	x	x		24	
59	+		+	+						RTS	1	20	2	18				18	
61	+		+	+						RTS	6	0							
62	+		+	+						RTS	6	11		11				11	
64		+	+	+						RTSP	8	>24	x	>24	x		x	>24	
67	+		+		+						2	x	x	x				x	
69	+		+		+					RSKP	2	0							
72	+		+		+						3	12							
74	+		+		+						3	0							
75	+		+		+					RTS	4	0							
76	+		+		+						3	0							
77	+		+		+						7	0							
85		+	+		+						1	0							
93	+		+				+			RSCVP	2	25	9	13	9		14	25	
97	+		+				+			RTP	3	36	24	36				12	
104			+					+			3								
111	+		+					+		RS	1	9		9				9	
117		+	+						+	S	2	>26		>26				>26	
120	+		+						+		1	0							
123	+		+						+		4	x	x	x	x	x	x	x	
125	+		+						+	R	2	>12		4				4	
126		+	+						+	T	1								
127		+	+						+		2	24		24				24	
129		+	+						+	RSP	2	20		12				12	
131	+			+	+					RSP	5	14		14				14	
134		+		+		+				RS	2	36	24	12	12		12	24	
136		+		+		+					2	5		5				5	

TABLEAU XIX

TABLEAU XX

N°	Pyrazinamide		Trait. assoc.								Temps de Nég. mois	Trait. ant.							
	1,50-2g	2,50-3g	R	T	S	C	K	V	P	RESISTANCE		BK-	R	T	S	C	K	V	P
138		+		+		+						2	24		24				48
139		+		+		+				R		2	84				4		84
140		+		+		+				R		2	x		x	x			
141		+		+		+				S		2	0						
145		+		+		+						3	12		12			12	
146		+		+		+				S		2	x		x			x	
147		+		+		+				RSP		2	x					x	
148		+		+		+						2	12					12	
149		+		+		+						3	18		18			18	
151		+		+		+						3	>24		x			>24	
152		+		+		+						3	108		4			4	
153		+		+		+						2	34	24	34	24		24	
159	+			+				+		RCV		3	24		12			12	
160	+			+				+		RSCV		4	23		23			7	
161	+			+				+		KS/RTVP		1	33		12			22	
163		+		+				+		RSP		3	9		6			6	
164		+		+				+		RSP/KV		3	x	x	x			x	
165		+		+				+		RS		2	120		36	7		36	
168		+		+					+			2	18	8	10	8		18	
170		+		+					+	R		2	12		12			12	
174	+			+						RS		2	24		24			24	
179	+				+				+			6	33	x	9		x	9	
180	+				+				+			2	x	x	x		x	x	
181	+				+				+			4	0						
185	+				+				+			2	0						
188		+					+		+	RTS		1	>36		>36			>36	
191	+			+	+			+		RTSKVP		5	x						
192		+				+	+	+				2							
195	+					+	+	+				3	27	4	20		4	20	
198		+					+		+	RTSP		1	24		24			24	
200	+			+	+	+				RSP		6	18		6			6	
202	+			+	+	+						7	x		36			36	
207	+			+	+			+		RS		4	x		x			x	
208	+			+	+			+		S		2	>12		>12			>12	
218	+			+		+			+			2							
222	+			+		+			+			5	0						
223	+			+		+	+		+	RSP		2	>24		>24			>24	
230	+			+			+	+				1	7		7			7	

TABLEAU XXI

N°	Pyrazinamide	Trait. assoc.									Temps de Nég. mois	Trait. ant.							
	1,50-2g	2,50-3g	R	T	S	C	K	V	P	RESISTANCE	BK-	R	T	S	C	K	V	P	
234		+		+				+	+	SKV	3	x	5	x			5	x	
235	+			+		+	+		+	RT	7	20	12	12		7		6	
236	+			+		+	+		+	R	3	9		9				9	
240	+					+	+	+			2	>6		>6	10		10	>6	
241	+		+	+	+	+	+			RTS	2	x	x	x		x		x	
245	+		+		+			+	+	R	2	6	14	20	14			20	
247		+	+	+				+	+		2	10		10				10	
322		+		+		+					2	36						36	
326		+		+							2	x		x				x	
327		+		+		+					6	12		12				12	
336		+		+			+			RTSV	3	12		12				12	
345		+		+		+				R	2								
346	+		+	+		+	+	+	+	RTSC	2	x		x				x	
10		+	+		+					RTSP	T	x	x	x	x	x	x	x	
18		+		+						S	T	14		14				14	
12		+	+							RTSP	T								
21		+		+							T	x	x	x	x		x	x	
32		+				+					T	>6		>6				>6	
36	+						+			RV	T	31		9				31	
55	+								+		T	>20	>20	>20	x		x	>20	
96	+		+					+		RS	T	x	x	x	x			x	
133		+		+		+	+			RS	T	x	x	x				x	
162		+		+			+			RTSKVP	T	x	x					x	
176	+			+					+	RS	T	x		x					
5	+		+							RS	E	x						x	
22		+		+						RSP	E	x	x	x	x		x	x	
52	+								+		E	x	x	x	x	x	x	x	
84	+		+		+					RTS	E	x	x	x	x	x		x	
101		+	+					+		RTCV	E	x	x	x	x		x	x	
135		+		+		+					E	x		x			x	x	
150		+		+		+				RSKVP	E	x		x				x	
189		+		+		+			+		E	x	x	x	x	x			
190		+				+				RTC	E			x	x				
201	+		++	+	+	+				RS	E	7		7				x	
228	+		+			+	+			RT	E	24	24				12	7	
321		+		+		+				RTSC	E	>5		>5				>5	

III. — ETUDE RADIOLOGIQUE

Si l'étude bactériologique a permis de tester l'action du pyrazinamide et de ses associations sur le bacille tuberculeux de façon directe, il n'en est pas de même avec la radiologie. L'évolution radiologique d'une lésion tuberculeuse n'est que le reflet indirect de l'activité du traitement. Le cliché radiologique ne donne qu'une image de la lésion faite d'ombres de clarté d'opacité juxtaposées, elles-mêmes tributaires d'un grand nombre de facteurs techniques.

L'image radiologique ne rend pas compte de la constitution anatomo-pathologique de la lésion engendrée par l'agression tuberculeuse : sclérose, élasticité du parenchyme, adhérences pleurales..., et, au cours du traitement, ces facteurs peuvent entraîner des évolutions radiologiques différentes pour des lésions initiales apparemment identiques et alors que l'action sur le bacille est complète.

Si ces facteurs impondérables jouent au minimum pour les lésions récentes, il n'en est pas de même pour les tuberculoses chroniques remaniées au cours des différents traitements.

Pour toutes ces raisons, il est illusoire dans l'étude radiologique d'étudier un certain nombre de paramètres comme en bactériologie.

Nous étudierons essentiellement :

- les stades obtenus sous pyrazinamide ;
- selon le temps :
- selon les associations.

En comparant les clichés radiologiques différents, nous adoptons la classification suivante :

- 1 aggravation ;
- 0 état stationnaire ;
- 1 petite amélioration (réduction d'un quart de l'image) ;
- 2 bonnes améliorations (l'image diminue de moitié) ;
- 3 très bons résultats (diminution de plus de moitié et fermeture des cavernes).

A) Résultats selon les stades obtenus

1) EVOLUTION :

De façon globale, le pyrazinamide et ses associations ont permis d'obtenir l'évolution suivante :

- aggravation (— 1) : 7 malades, soit 3 %
- stationnaire (0) : 13 malades, soit 5,5 %
- petit résultat (1) : 21 malades, soit 9 %
- bon résultat (2) : 58 malades, soit 24,5 %
- très bon (3) : 132 malades, soit 58 %

Ces résultats sont schématisés par le diagramme suivant.

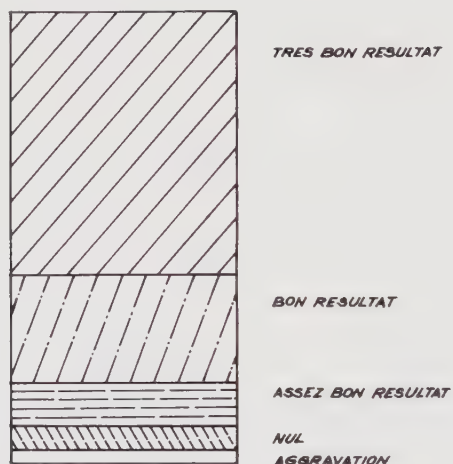


Figure 13

Une action se manifeste pour 91,50 % des cas sans préjuger de la qualité de celle-ci.

2) RÉSULTATS EN FONCTION DE LA QUALITÉ DU PRODUIT :

Trop de facteurs interviennent pour qu'une différence appréciable se fasse sentir :

- le pyrazinamide représente 49 % des bons résultats et le morphazinamide 48 % ;
- il en est de même pour les pourcentages moyens : pyrazinamide, 30 % ; morphazinamide, 27 % ;
- quant aux états stationnaires et aggravation, les répartitions sont identiques.

Les résultats en fonction des doses montrent peu de différence :

- pyrazinamide : 51,03 % ;
- morphazinamide : 46,37 %.

B) Résultats en fonction du temps

Nous étudions ici l'évolution radiologique dans le temps, c'est-à-dire le temps minimum pour obtenir une évolution donnée, à l'exclusion des autres facteurs :

Les aggravations se produisent entre trois et douze mois de traitement.

Pour juger les cas stationnaires, il est attendu sept mois en moyenne.

Pour les autres stades, les résultats en pourcentage sont fournis dans le tableau suivant.

Tableau XXII

Mois	STADE		
	1	2	3
1	0	0	0
2	0	1	12
3	1,5	8	21
4	4,5	6,5	6
5	1,50	1,50	6
6	0,50	2,50	6,5
7	0,50	1	0,50
8	0,50	1	0
9	1	0	0,50
10	0,50	1	1
14	0	1	1
17	0	1	

Ces résultats sont représentés par le diagramme suivant.

L'action est rapide avec un maximum au troisième-quatrième mois pour les évolutions les plus favorables. Les évolutions les moins favorables restent étalées dans le temps.

C) Résultats en fonction du temps et des associations

Nous ne pouvons étudier toutes les associations avec le pyrazinamide du fait de la dispersion. Certaines se sont imposées presque systématiquement, ce sont : le pyrazinamide associé soit à l'isoniazide, soit à l'éthionamide, soit à une drogue de relais ; mais plus fréquentes sont les associations triples : pyrazinamide avec isoniazide ou éthionamide, et une drogue de relais déterminée selon l'antibiogramme. Les résultats sont consignés dans les tableaux suivants auxquels correspondent des diagrammes.

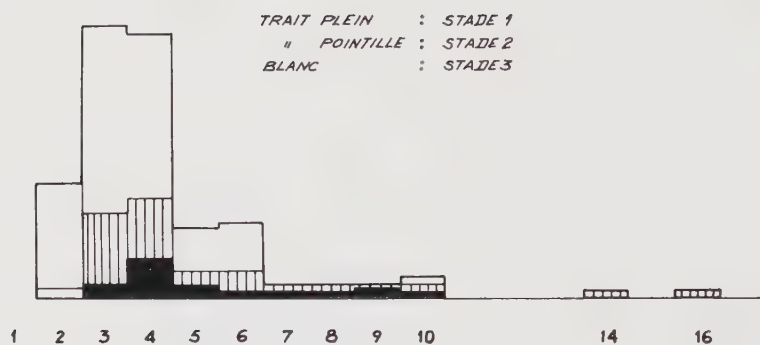


Figure 14

Tableau XXIII

Mois	STADE (PZA +)								
	1			2			3		
	INH	1314	DR	INH	1314	DR	INH	1314	DR
1							16		
2								8	
3					16	24			16
4					16		16	53	20
5							16	8	4
6						4	16		8
7						4			4
8	16			16					
10			4			4			
14						4			
17			4						

Figure 15

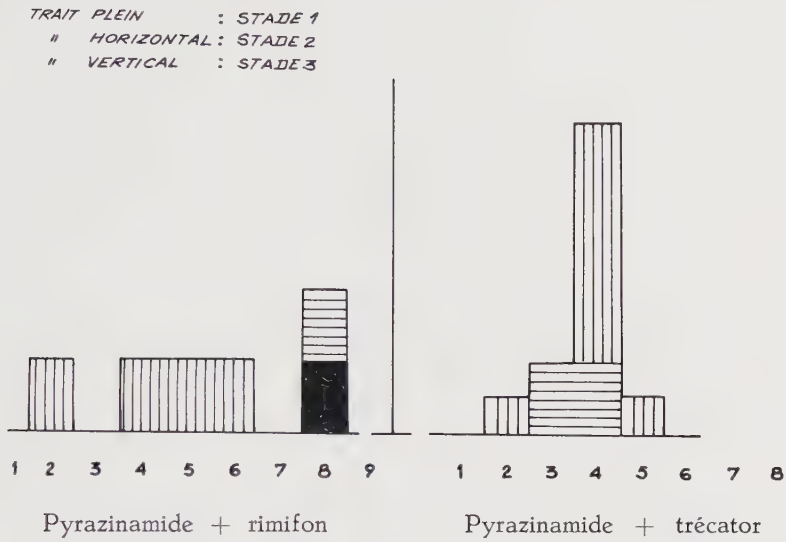


Figure 16

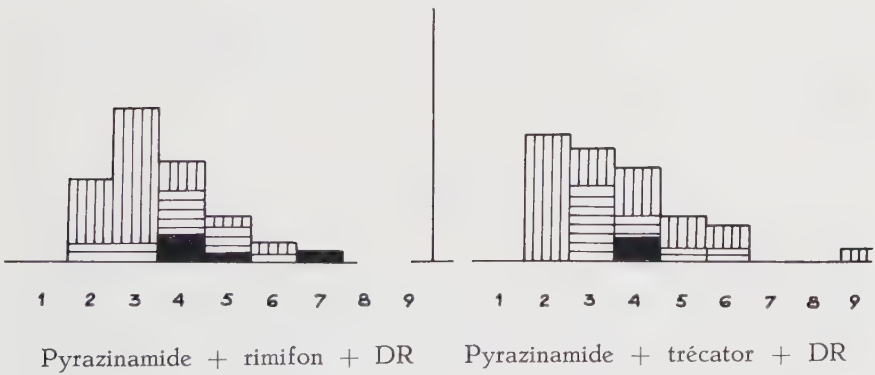


Figure 17

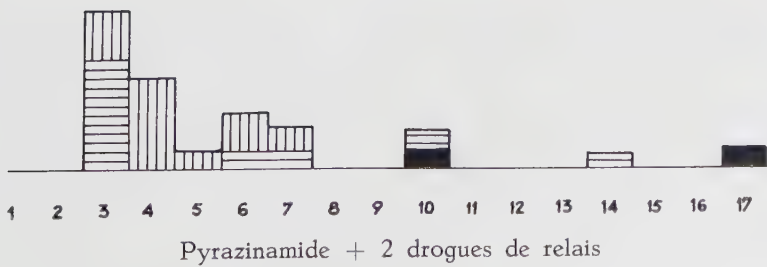


Tableau XXIV

Mois	STADE (Pyr. +)					
	1		2		3	
	INH + DR	1314 + DR	INH + DR	1314 + DR	INH + DR	1314 + DR
1						
2			4		14	28
3			4	17	30	8
4	6		10	5	12	11
5	2	5	6	3	2	8
6			2	3	2	5
7	2					
9						3
10						3
18			4			

Les résultats sont exprimés en pourcentage pour comparer chaque série.

L'association la plus efficace reste celle qui comporte l'éthionamide et est supérieure à celle comprenant l'isoniazide. L'association du pyrazinamide avec deux drogues de relais est aussi efficace que celles comportant de l'isoniazide.

D) Etude de quelques cas particuliers

Certains malades dont le traitement ne comportait pas le pyrazinamide restaient stationnaires. L'adjonction de pyrazinamide à la thérapeutique antérieure a permis une amélioration :

- sur 73 malades, 57, soit 80 %, ont atteint un stade 3 en deux à quatre mois ;
- les 20 % restants ont vu leurs lésions régresser ; mais devant l'importance de celles-ci, une intervention a été pratiquée, l'évolution est restée favorable.

Le pyrazinamide a remplacé l'un des antibiotiques majeurs au cours d'une évolution qui restaient stationnaires sous celle-ci. Sur 26 malades, 71 % ont guéri leurs lésions radiologiquement et 19 % les ont améliorées.

TOLERANCE

Les intolérances constituent un chapitre des plus importants à plusieurs titres. Il est nécessaire pour le thérapeute de connaître les risques qu'il encourt en prescrivant un produit toxique, quelle que soit l'activité de celui-ci.

L'emploi du pyrazinamide comporte certains risques :

- d'ordre hépatique ;
- d'ordre métabolique, vitaminique ;
- d'ordre digestif.

I. — GENERALITES

189 malades sur 350 sujets traités par le pyrazinamide n'ont pas présenté de signes d'intolérance, quels que soient ceux-ci. Cela représente 56 % des cas, soit plus de la moitié.

Cependant toutes les manifestations d'intolérance ne sont pas sanctionnées par l'arrêt du traitement :

- 27,70 % ont vu un arrêt du pyrazinamide devant l'importance ou la gravité de celles-ci ;
- et 17,40 % ont pu poursuivre leur traitement tout en supportant les inconvénients.

Certains auteurs ont préconisé la réduction des doses thérapeutiques pour tenter de réduire la fréquence et la gravité des intolérances.

En fait, quelle que soit la forme du produit, l'emploi de doses faibles (1,50-2 g/j) entraîne 28 % d'intolérance, alors que les doses fortes (2,50-3 g/j) ne présentent que 18 % d'intolérance.

Les doses faibles ne réduisent en aucun cas la fréquence des incidents et accidents ; nous verrons si elles en réduisent la gravité.

Le morphazinamide apparaît moins toxique que le pyrazinamide ; en effet :

- les manifestations de celle-ci représente 19 % des cas traités ;
- tandis que le pyrazinamide fournit 26 % des cas traités.

Cependant la gravité et l'intensité de certaines intolérances ont entraîné l'arrêt du traitement ; il en est ainsi pour :

- 16 % des cas traités par le morphazinamide ;
- 13 % des cas traités par le pyrazinamide.

Autrement dit, les incidents sont plus fréquents avec le pyrazinamide, tandis que le morphazinamide prélude aux accidents.

Après cette étude générale de la toxicité du pyrazinamide, nous allons étudier les effets de celle-ci.

II. — TOXICITE HEPATIQUE

La toxicité hépatique a retenu l'attention dès les premiers essais de la drogue et fait supporter au malade des risques non négligeables.

Dans ce chapitre, nous étudions :

- les ictères ;
- les autres manifestations hépatiques ;
- les moyens de prévenir ces accidents.

A) Les ictères

Les ictères dus au pyrazinamide sont des ictères toxiques par lésions de cytolysé de l'hépatocyte.

Le début est insidieux et progressif, apyrétique ; il se constitue un subictère conjonctival — si le toxique n'est pas suspendu — ; il se généralise, fonce et s'accompagne d'urines foncées et de décoloration des selles.

Certains signes peuvent accompagner cet ictère :

- la fièvre, dont l'origine peut être rattachée soit à un élément infectieux ou viral concomitant, soit au train de fièvre de la tuberculose ;
- anorexie, asthénie dont il est difficile de faire la part de ce qui revient à l'ictère ou à la maladie causale ;
- arthralgies, paresthésies ; nous verrons dans un chapitre suivant que le pyrazinamide peut déterminer ces phénomènes en dehors de toute pathologie hépatique.

Le profil biologique de cet ictère est identique à celui des ictères infectieux ou viraux :

- élévation des transaminases (précédant l'ictère);
- taux de prothrombine abaissé ;
- rétention à l'épreuve de la B.S.P., etc.

Fait essentiel : dès l'arrêt de la médication, tout rentre dans l'ordre en une quinzaine de jours en moyenne.

Nous avons eu des ictères sous pyrazinamide :

- 6 malades ont présenté des manifestations ictériques : 2 avec un ictère franc ; 4 avec un subictère ;;

soit 1,70 % de la population de cette thèse.

Tableau XXV

Ictères	Elévation des transaminases	Paresthésies	Tr. algo- dystr.	Tr. neuro- psychiques	Tr. hémato.	Tr. cutanés	Tr. digestifs
6	18	10	20	16	14	16	101
Arrêt du traitement							
6	5	2	10	10	2	10	70
Pyrazinamide							
2	18	7	11	10	2	6	53
Morphazinamide							
4	0 aucun dosage	3	9	6	2	10	48

Ces ictères de répartissent entre le pyrazinamide et le morphazinamide :

- morphazinamide : 4 malades à posologie faible ; pour 3 d'entre eux, l'association comportait de l'isoniazide ou de l'éthionamide par voie parentérale ; pour un seul malade, la morphazinamide était prescrite isolément, ce qui fait fortement suspecter son rôle ;
- pyrazinamide : deux malades ; l'un avec une posologie faible ; l'autre avec une posologie forte, associé à l'isoniazide et à l'éthionamide par voie parentérale.

Nous ne constatons aucune relation entre la posologie journalière, la dose totale reçue, la durée du traitement et le début de l'ictère.

Ces ictères sont restés bénins et ont régressé après l'arrêt du pyrazinamide.

Il reste à affirmer que ces ictères sont bien le fait d'une toxicité. Pour ces 6 malades, 5 ont un dénominateur commun : les injections parentérales, et on ne peut exclure une pathologie de rencontre. Un seul cas semble formel.

Une étude très intéressante sur les ictères en milieu sanatorial a été faite par le Docteur MARION, au Sanatorium de La Musse [79] :

Il a été observé au sanatorium de la Musse, au cours de ces cinq dernières années, une véritable épidémie d'ictères, puisque 180 cas ont été observés entre le mois de juin 1962 et le mois de juin 1967, soit une moyenne de 3 ictères par mois. Si l'on tient compte des malades sortis entre le 1^{er} janvier 1963 et le 1^{er} janvier 1967, on dénombre 177 ictères au cours du séjour de 2.962 malades, soit 5,9 %. Disons tout de suite qu'à aucun moment, et sauf cas très particulier, il ne nous a semblé qu'il s'agissait d'une affection due à la thérapeutique en temps que telle, mais plus vraisemblablement d'une hépatite d'inoculation.

CARACTERES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

— *Mode de début* : l'évolution a été marquée par la longueur des signes prémonitoires. On peut noter que l'asthénie, les nausées, les vomissements, la perte de l'appétit, la perte de poids ont précédé l'ictère souvent de plusieurs semaines à plusieurs mois, et le diagnostic est souvent hésitant jusqu'au moment de l'apparition de l'ictère.

Quelques observations sont troublantes, il s'agit des cas où l'ictère est apparu quelques jours après le début d'un traitement par l'éthionamide. On pourrait discuter, dans ces cas, la possibilité d'une hépatite toxique. Toutefois, le petit nombre de cas dans lesquels l'ictère est apparu ne semble pas montrer qu'il y ait un rapport évident et il semble bien qu'il s'agisse là encore d'une rencontre. De plus, l'éthionamide a été repris sans difficulté dans la plupart des cas. Inversement, des signes prémonitoires de l'ictère ont pu être attribués comme signes d'intolérance au traitement et faire interrompre celui-ci. Dans un seul cas, nous avons observé un ictère récidivant à l'éthionamide et un autre analogue avec l'isoniazide s'accompagnant de fièvre et éruption. Notons cependant que le seul malade décédé au cours d'un tableau d'ictère grave avait continué à recevoir de l'éthionamide pendant son ictère, par erreur.

Le rôle de la chirurgie comme facteur d'inoculation ne paraît pas non plus évident. Sept malades avaient subi une intervention dans les quatre mois ayant précédé l'ictère.

Le rôle du cortancyl apparaît beaucoup plus équivoque. La plupart des malades ont été traités par la corticothérapie, la plupart ont eu une évolution très courte de leur maladie, certains ont présenté un rebond à l'arrêt du traitement. Par contre, il nous a semblé qu'un certain nombre de malades, qui ont fait ultérieurement des ictères, avaient reçu du cortancyl au début du traitement. Si l'effet bénéfique de la corticothérapie sur l'ictère n'est plus à démontrer, celle-ci à l'inverse n'aurait-elle pu avoir dans certains cas un rôle favorisant l'inoculation.

A noter que, dans 2 cas, on a vu apparaître un zona contemporain de l'ictère.

CARACTÈRE DE L'ICTÈRE ET GRAVITÉ :

Il s'agit, dans la majorité des cas, d'un ictère catarrhal bénin dont l'évolution a été le plus souvent régressive dans une quinzaine de jours au maximum et qui a guéri dans l'immense majorité des cas sans séquelle apparente.

Une seule fois, nous avons observé une aggravation temporaire de la tuberculose qui a secondairement régressé.

Trois malades ont présenté des arthralgies précédant longuement l'ictère.

Trois malades ont présenté des polynévrites et paresthésies au cours de l'ictère. Mais surtout des signes de la série psychique ont été observés : trois fois sous forme de psychasthénie et de dépression.

Un cas a présenté des troubles de la conscience passagers ; un cas des troubles du comportement ; un cas des céphalées ; un cas du prurit ; deux cas seulement ont eu un début fébrile étiqueté grippal avant l'apparition de l'ictère.

— *Thérapeutique antérieure* : en dehors du traitement de la tuberculose, le malade était traité par les antipaludéens, deux fois par les antisypilitiques, deux fois par du largactil ; de nombreux recevaient une vitaminothérapie.

Sur les 177 observations :

— 100 malades recevaient isoniazide, streptomycine et P.A.S. ;

— 25 malades : isoniazide et streptomycine ;

— 5 malades : isoniazide et P.A.S.

Soit 130 fois un traitement par les antibiotiques dits majeurs : 75 %.

Trente-six malades avaient reçu de l'éthionamide dans les mois qui ont précédé l'ictère, soit 20 % :

— 15 fois, il s'agissait d'une association éthionamide, isoniazide et streptomycine ;

— 7 fois, d'une association isoniazide, éthionamide, streptomycine et P.A.S. ;

— 14 fois, des associations diverses avec l'éthionamide.

Tableau XXVI

Triple associé	PAS	SMY	INH	100	} 130 = 75 %
Double "		SMY	INH	25	
Double "	PAS		INH	5	
Association		INH	SMY	15	} 36 = 20 %
avec		INH	SMY	PAS	
l'Ethionamide		Divers		14	
Autres assoc.				11	
				177	

Notons toutefois que quelques cas ont eu une évolution particulière et doivent être distingués :

— 1 cas au cours d'une mélitococcie ;

- 2 cas au cours d'une néoplasie avec ascite, et sont à placer dans ce cadre, bien qu'une pathologie de rencontre ne puisse être exclue ;
- 3 cas sont survenus au cours d'une évolution d'une cirrhose et sont décédés dans un tableau de coma hépatique ;
- 2 ictères sont d'origine lithiasique ;
- 1 malade a présenté une péritonite tuberculeuse avec ascite.

Le profil biologique n'a rien de particulier et n'est pas inséré.

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

a) EVOLUTION DANS LE TEMPS :

Si on observe l'évolution sur le plan étiologique et épidémiologique, il semble que l'on soit en face d'un faisceau de présomption en faveur du caractère viral des ictères.

La maladie existait à l'état endémique au sanatorium depuis plusieurs années. On observait :

- 17 cas au cours du deuxième semestre 1962 ;
- 64 au cours de l'année 1963 ;
- 47 au cours de 1964 ;
- 25 au cours de 1965 ;
- 24 au cours de 1966 ;
- 3 seulement pendant le premier semestre de 1967.

Dès 1963, des mesures draconiennes pour la stérilisation, l'emploi des perfuseurs, etc., ont été prises.

*Tableau XXVII : Dates d'apparition des ictères
y compris présents et sorties de 1967*

Mois	Année						Totaux
	1962	1963	1964	1965	1966	1967	
J		3	8:....	1	2	0	14
F		2	3	0	4	1	10
Ma		5..	2	2	2	0	11
Al		4..	4..	1	2	0	11
Mi		6...	4..	6...	2	2	22
Jn		5..	3	0	3	0	11
Jt	2	5..	1	1	1		10°
At	1	6..	2	3	2		14
S	4..	7....	3	3	1		18
O	2	7....	4..	1	3		17
N	6...	5..	5..	4..	2		22
D	2	8:....	8:....	3	0		21
Totaux	17	64	47	25	24	3	180°°

b) EVOLUTION DANS L'ESPACE :

Un deuxième argument en faveur de l'étiologie infectieuse tient dans la localisation géographique des ictères à l'intérieur du sanatorium :

- 17 ictères dans la section 2 du pavillon 1 ;
- 2 ictères dans la section 6b du pavillon 1 ;
- 10 cas pour les autres sections en moyenne.

Si on additionne les sections 1, 2, 3 du pavillon 1, on obtient 45 cas, alors que les sections 4, 5, 6 n'en montrent que 11.

Il semble que les malades des sections 1, 2, 3 reçoivent des thérapeutiques plus volontiers parentérales.

Par contre, le pourcentage des malades recevant de l'éthionamide ne semble pas différent des autres.

Les sections 1, 2, 3 ont eu un afflux de malades nouveaux, les autres sections étant des chroniques.

Tableau XXVIII : Lieu géographique des ictères

Pavillons		Sections									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	63	5	2	2	4	0	1				
	64	7	7	5	1	2	1				
I	65	3	3	5	0	0	0				
	66	0	5	1	0	2	0				
		15	17	13	5	4	2				
	63	1	3	0	3	3	5	4	2	1	
	64	3	1	4	4	2	3	3	7	0	
II	65	1	6	0	3	3	2	3	1	1	
	66	3	0	4	1	4	4	0	0	0	
		8	10	8	11	12	14	10	10	2	
	63					1	4	5	3		
	64					3	6	2	2		
III	65					1	0	1	3		
	66					3	0	1	0		
						8	10	9	8		

c) SELON L'AGE :

55 % des malades ayant fait un ictère avaient moins de quarante ans, alors que ce pourcentage est de 41 seulement sur l'ensemble des malades sortis dans le même temps.

L'ictère frappe plus volontiers les sujets jeunes, bien qu'il ait été observé à tout âge. On observe 11 % des ictères chez les malades âgés de plus de soixante ans, qui représente 14 % des malades sortis dans le même temps.

Tableau XXIX

Age	Malades sortis		Ictères	
- de 20	55		3	
21 à 30	548	18 %	44	25 %
31 à 40	672	23 %	54	30 %
41 à 50	569	19 %	28	16 %
51 à 60	700	24 %	28	16 %
+ de 60	418	14 %	20	11 %
Totaux	2962		177	

d) SELON LES GROUPES ETHNIQUES :

Si l'on compare le pourcentage de Nord-Africains ayant fait un ictère au pourcentage de Nord-Africains sortis, on a :

- 26 % des malades sortis sont Nord-Africains ;
- 40 % des ictères sont survenus chez ceux-ci.

Le pourcentage d'ensemble des ictères est de 5,9 %, alors que le pourcentage des Nord-Africains ayant fait un ictère durant leur séjour est de 9 %.

Tableau XXX

Années	Sortants	Nord-Afr.		Ictères	Nord-Afr.	
1963	683	244	35 %	49	23	46 %
1964	719	197	27 %	63	22	35 %
1965	797	174	22 %	37	12	32 %
1966	763	170	22 %	28	14	50 %
	2962	785	26 %	177	71	40 %

e) DÉLAIS ENTRE DÉBUT DU TRAITEMENT ET ICTÈRE :

Il faut se reporter aux tableaux explicites. Il n'existe pas de délais type significatif.

Sur les courbes, on distingue trois cas :

- ceux qui ont toutes les chances d'être inoculés avant l'admission ;
- ceux qui sont infectés en cours de traitement ;
- l'effondrement de la courbe est dû à la sortie des malades dont la durée du séjour est de neuf mois en moyenne.

Il semble que ce soit le début du séjour au sanatorium qui conditionne l'apparition de l'ictère dans le plus grand nombre de cas.

Tableau XXXI

Délais	Année de sortie				Totaux
	1963	1964	1965	1966	
Inf. à 1	0	0	1	2	3
1	2	2	0	2	6
2	4	3	0	2	6
3	2	3	4	2	11
4	3	8	4	1	16
5	11	13	8	5	17
6	7	9	5	7	28
7	6	7	3	0	16
8	3	7	4	1	15
9	0	5	2	2	9
10	4	2	1	1	8
11	2	1	0	0	3
12	1	3	0	0	4
Sup. à 12	4	0	5	2	11
Totaux :	49	63	37	28	177

Tableau XXXII : Délais entre le début de l'ictère
et le début du traitement

Délais en mois	Année de sortie				Totaux
	1963	1964	1965	1966	
1	0	0	1	0	1
2	1	0	0	1	2
3	0	1	1	2	2
4	1	4	0	1	6
5	5	5	4	3	17
6	6	7	7	6	26
7	6	6	4	4	20
8	4	8	3	0	15
9	5	5	2	1	13
10	3	7	4	2	16
11	1	5	3	4	13
12	3	2	1	1	7
Sup. à 12	14	13	7	5	39
Totaux :	49	63	37	28	177

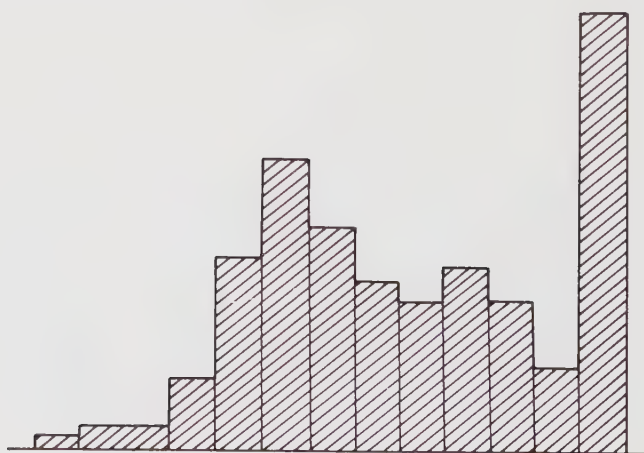


Figure 18 : Diagramme représentant l'ictère
en rapport avec le début du traitement

Bien qu'il n'y a pas d'arguments indispensables en faveur de la nature virale des ictères, il s'agit d'une maladie infectieuse en raison de son épidémiologie, de sa localisation dans l'établissement des dates de l'apparition de la maladie en fonction de la durée du séjour, de la répartition selon l'âge et les groupes ethniques.

Les mesures prophylactiques ont amené une réduction à peu près complète de cette maladie, mais une reprise est toujours possible à tout moment.

Il convient de ne jamais oublier ces faits avant d'attribuer cette complication à un traitement, quel qu'il soit.

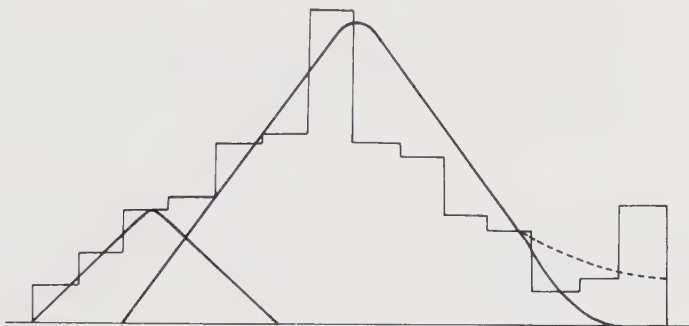


Figure 19 : Diagramme entre ictère et début du séjour

Au total, cette étude montre 5,9 % d'ictères sur une population définie. Ces ictères ne sont en aucun cas en rapport avec le pyrazinamide. Ce même pourcentage pour notre étude devrait fournir au moins 20 malades. Si nous avions eu plus de 20 malades présentant un ictère, puisque ceux-ci se sont développés en sanatorium, le pyrazinamide aurait une forte responsabilité quant à sa nature toxique. Ce n'est pas le cas, bien au contraire.

Pour affirmer ou infirmer cette toxicité, une très grande prudence s'impose ; tout au plus, le pyrazinamide peut s'avérer un puissant catalyseur dans ce domaine.

Il faudrait que l'ictère soit reproductible sous la drogue, ce qui n'est pas le cas ; en effet :

- 7 malades ont présenté dans leurs antécédents un ictère :
2 datent de dix ans ; 5 de quelques mois.

Ces malades n'ont jamais présenté de nouvel ictère avec le morphazinamide et le pyrazinamide, quelles que soient les posologies. De plus, l'éthionamide et l'isoniazide leur étaient associés. Nous notons seulement avec le morphazinamide, chez ces malades, 2 cas d'intolérance digestive et cutanée.

B) Les autres manifestations d'ordre hépatique

1) PYRAZINAMIDE ET CIRRHOSE :

L'association fréquente à la tuberculose reste la cirrhose. Nous n'avons pas remarqué l'aggravation d'une cirrhose préexistante, aggravation tant sur le plan clinique que sur le plan biologique ; par contre, les manifestations sur le plan des intolérances digestives sont très fréquentes.

De même, nous n'avons jamais remarqué la survenue d'une cirrhose sous pyrazinamide.

Il faut dire que jamais les ponctions-biopsies du foie, pré-thérapeutiques et en cours de traitement n'ont été pratiquées. Nous ne possédons pas d'étude anatomo-pathologique qui seule pourrait infirmer ou affirmer le rôle cirrhogène du produit.

2) PYRAZINAMIDE ET MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES HÉPATIQUES :

Au cours d'un traitement par le pyrazinamide, il est de règle de surveiller le foie par des examens biologiques. Nous rencontrons essentiellement deux types de surveillance :

- le dosage des transaminases sériques ;
- le taux de prothrombine et l'épreuve de rétention de la B.S.P.

Avant d'étudier les perturbations engendrées par le pyrazinamide sur ceux-ci, nous donnons un rappel de la signification des transaminases sériques et du taux de prothrombine en hépatologie :

LES TRANSAMINASES [16, 62]

Les transaminases sont de puissants catalyseurs auxquels l'organisme fait appel. D'abord dénommées diastases, la nomenclature internationale a substitué le nom d'enzymes, de *διαστασις* (séparation) et de *ενζυμη* (dans le levain).

Ce sont des catalyseurs protéiques thermolabiles pouvant agir en dehors de l'organisme qui les produit.

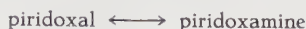
Enzymes et pathologie :

En étudiant systématiquement les enzymes plasmatiques dans les divers états pathologiques, on est amené à découvrir l'existence de formes multiples de certains enzymes.

La lactico-déshydrogénase comprend cinq iso-enzymes. Dans le sérum normal, forme la plus courante, est la L.D.H.2. Dans l'infarctus du myocarde, la L.D.H.1 apparaît en plus grande abondance. Lors d'une hépatite, c'est la L.D.H.5 et la L.D.H.4 qui apparaissent. Chez les leucémiques, on trouve en abondance la L.D.H.2.

Le diagramme des iso-enzymes plasmatiques peut refléter le diagramme des tissus qui a fourni au sang ces enzymes et indiquer quel est l'organe lésé lors d'une anomalie pathologique.

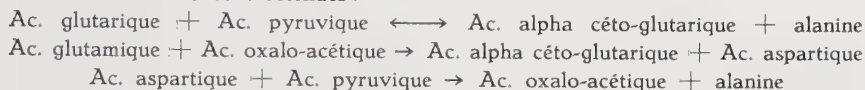
Les transaminases permettent le transfert de radicaux non carbonés, ce sont les amino-transférases. Le coenzyme des transaminases est un dérivé de la vitamine B6 : le phosphate de piridoxal. Le mécanisme implique la réaction réversible :



L'étude des transaminases conduit à distinguer deux groupes. BRAUNSTEIN montre que la transamination exige la participation d'un acide di-carboxylique alpha aminé ou alpha cétonique :

- acide glutamique (alpha céto-glutarique);
- acide aspartique (oxalo-acétique).

Deux réactions sont retenues :



Deux enzymes ont été préparés à partir du myocarde de porc, chacun spécifique des réactions 1 et 2, on les appelle :

- amino-phérase glutamique alanine ;
- amino-phérase glutamique aspartique.

A partir du tissu hépatique, ont été obtenues des préparations catalysant la transamination aux dépens de la glutamine et de l'asparagine.

Principe du dosage des transaminases sériques [10] :

Les méthodes consistent à faire agir sur un substrat composé d'acide alpha céto-glutarique et d'acide aspartique pour la T.G.O., d'alanine et d'acide alpha céto-glutarique pour la T.G.P., une petite quantité de sérum dans des conditions déterminées. La transformation opérée peut être appréciée dans les méthodes spectrophotométriques en couplant la réaction enzymatique avec une seconde réaction mettant en jeu le système D.P.N.-D.P.N.H. ; la formation de D.P.N.H. s'accompagne d'une augmentation de la densité optique en ultra-violet dont la vitesse est proportionnelle à celle de la première réaction, c'est-à-dire à la quantité d'enzyme présente.

On peut plus simplement, par une méthode colorimétrique basée sur la formation des phénylhydrazine, apprécier la quantité d'acide cétonique formée sous l'influence des transaminases.

Résultats normaux :

- unités Frankel : T.G.O., 40 ; T.G.P., 40 ou inférieures ;
- unités Karmen : T.G.O., 40 ; T.G.P. 20 ou inférieures.

Elles peuvent être exprimées en micromol./ml/heure.

En pathologie, du fait de leur abondance dans les tissus myocardiques et les tissus hépatiques, le dosage des transaminases est principalement utilisé pour le diagnostic de l'infarctus et celui des affections hépato-biliaires. Dans les hépatites avec cytolysse, l'élévation est constante, très précoce, elle précède l'apparition de l'ictère.

Signification du taux de prothrombine en hépatologie [11] :

La prothrombine est une des protéines plasmatiques ayant un rôle diastasique primordial. Son métabolisme est réglé par le foie. C'est une grosse molécule

synthétisée par l'hépatocyte en présence d'un lipide spécifique indispensable : la vitamine K. La vitamine K comprend deux facteurs :

- K1 ou phylloquinone d'origine exogène ;
- K2 produite par les bactéries intestinales.

Elle n'est absorbée qu'en présence de sécrétions biliaires suffisantes, puis stockée dans le foie.

Son action se porte sur les synthèses de la prothrombine, de la proaccéléline, de la proconvertine, du fibrinogène, du facteur anti-hémophilique B.

L'hypoprothrombinée inférieure à 50 % peut être d'origine rétionnelle ou d'insuffisance hépato-cellulaire.

La prothrombine totale (globale), mesurée par le temps de Quick, est en fait un complexe constitué par la prothrombine, l'accéléline et la proconvertine ; la vitamine K n'intervient dans la synthèse qu'au niveau de la prothrombine et de la proconvertine, ainsi dans les ictères rétionnels le déficit porte sur la prothrombine et proconvertine, et dans les ictères hépato-cellulaires le déficit porte sur les trois constituants, plus accentué sur la proconvertine.

Au total, le taux de prothrombine est insuffisant et inutile dans la surveillance du traitement par le pyrazinamide. Sa modification n'a aucune valeur d'arrêt préventif et certain. Il ne peut faire la différence entre rétion et cytolyse dont les manifestations biologiques précèdent l'ictère et la rétion.

Tout au plus est-il utile dans le cadre d'un bilan complet pour apprécier la gravité de l'ictère, mais à ce moment, le but recherché est dépassé, il est trop tard.

1) PERTURBATIONS DES TRANSAMINASES SÉRIQUES :

Lors d'une série de 50 malades, celle du service de Monsieur le Professeur LEMERCIER, les transaminases ont été dosées régulièrement tous les quinze jours :

13 cas sur 50 ont vu une élévation des transaminases, soit 26 % des cas.

Nous avons deux types d'élévation des transaminases :

— *Élévation transitoire :*

Cette élévation n'est pas progressive, mais brutalement un dosage montre une valeur anormalement élevée et au dosage suivant un retour aux valeurs normales antérieures.

Nous avons 8 cas de ce type, soit 16 % de cette population. L'arrêt du traitement ne nous a pas paru indiqué.

Nous donnons le profil de ces courbes.

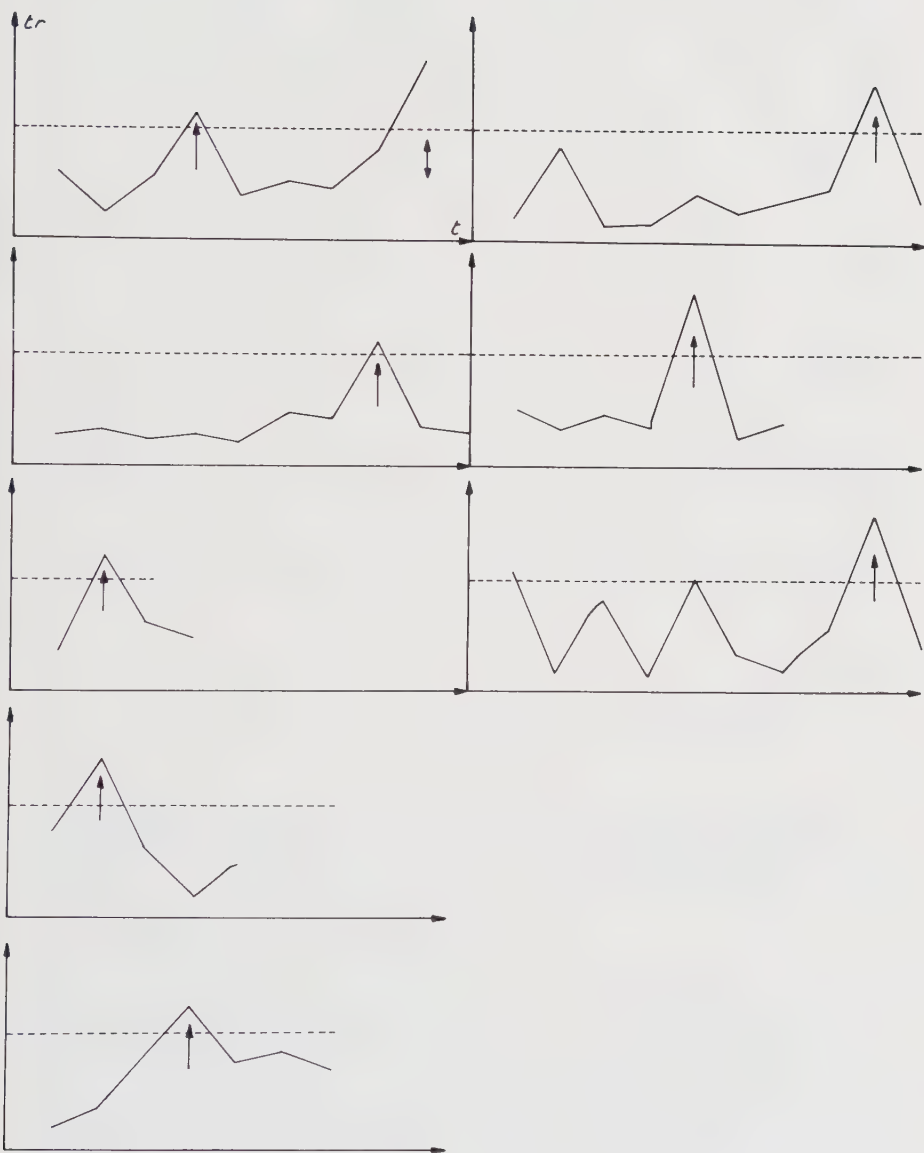


FIGURE 20

— *Elévation progressive des transaminases :*

Aux dosages successifs leurs taux s'élèvent progressivement et rapidement pour atteindre des valeurs anormales. L'arrêt de la drogue permet un retour aux valeurs normales en huit à dix jours ; sa continuation entraîne l'apparition de l'ictère. Le délai entre les premières valeurs anormales et l'ictère est assez long (quinze jours à un mois), c'est la phase anictérique de l'ictère.

Nous avons 5 cas, soit 10 %. Nous donnons le profil de ces courbes.

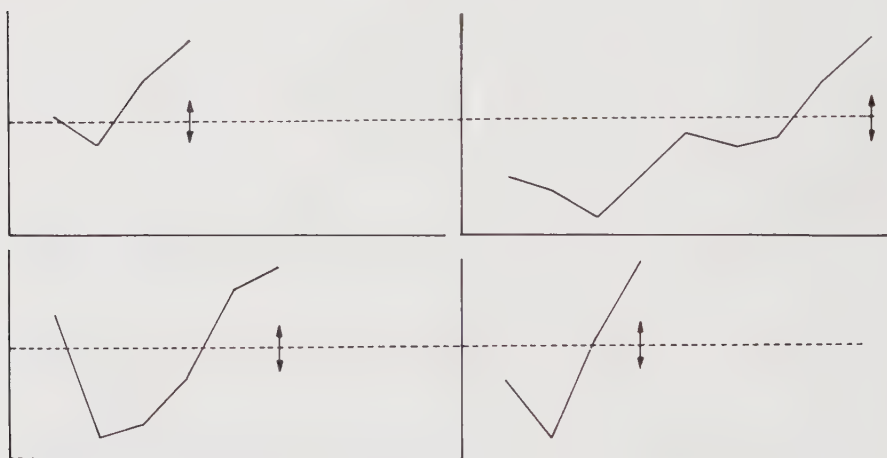


FIGURE 21

Toutes ces perturbations avec les transaminases se sont produites sous le pyrazinamide à la dose de 3 g/j. On ne retrouve aucune relation entre la durée du traitement, la dose totale reçue et ces manifestations. Cette série ne comporte aucun ictère.

2) VARIATIONS DU TAUX DE PROTHROMBINE SOUS PYRAZINAMIDE :

Le taux de prothrombine pour 192 malades n'a été que la seule surveillance régulière. Nous notons une variation pratiquement constante du taux de prothrombine sous pyrazinamide, quelles que soient les formes du produit et leurs posologies. Il s'abaisse en moyenne jusqu'à 70 %. Cet abaissement n'est pas régulier mais en dents de scie, sans rapport avec la durée du traitement. Un seul cas dont la variation a été de 85 % à 40 % a motivé l'arrêt du traitement. Chez la plupart des ictériques, le taux de prothrombine était normal. A la période pré-ictérique, aucune variation pouvait présager de la survenue de l'ictère.

Les quelques dosages des transaminases et épreuves de rétention de la B.S.P. pratiqués en même temps que la recherche du taux de prothrombine n'ont pu fournir un parallélisme ; ainsi :

- à des transaminases élevées correspondaient un taux normal et une épreuve de B.S.P. satisfaisante ;
- et *vice versa*.

3) LES MOYENS DE PREVENIR LES ICTÈRES :

Nous pensons, d'après notre expérience, que seules les transaminases sériques restent le seul moyen pour une surveillance systématique facile du traitement. Elles permettent de préciser la période pré-ictérique d'une souffrance du foie, l'arrêt du toxique à cette phase évite l'ictère.

Pour être efficace, cette surveillance doit être régulière, systématique, le dosage s'effectuant tous les quinze jours ou tous les mois. Les résultats doivent se trouver sur la « pancarte » du malade au même titre que pouls et température, afin d'en obtenir la courbe. Devant toute élévation constante et progressive, l'arrêt du traitement s'impose. Les autres éléments du bilan hépatique n'en constituent pas moins des examens de valeur, afin d'apprécier un état donné et ils conservent leur utilité dans le cadre d'un bilan général, mais présentent peu d'intérêt dans le cadre de mesures préventives.

III. — TOXICITE METABOLIQUE ET VITAMINIQUE

Ce chapitre reste aussi important que le précédent, du fait de sa variété et des conséquences que certains troubles vitaminiques peuvent entraîner. Nous étudierons :

- les syndromes algo-dystrophiques ;
- les troubles neuro-psychiques ;
- les dermatoses ;
- les troubles hématologiques.

A) Le syndrome algo-dystrophique

1) LES PARESTHÉSIES :

Les paresthésies des membres inférieurs sont souvent mises sur le compte des manifestations d'un éthyisme associé, mais elles s'en distinguent par certains points.

Nous avons 10 malades présentant des paresthésies, soit 2,85 % des cas, dont 7 cas avec le pyrazinamide et 3 cas avec le morphazinamide, quelles que soient les doses.

Leur siège : en général, elles siègent aux extrémités des membres supérieurs et inférieurs, trois fois elles s'étendent à la partie supérieure du thorax et sur le cou, et à la racine des membres supérieurs. Deux fois, elles s'accompagnent de manifestations au niveau de la face.

Leur date de survenue : elle est variable de quelques semaines au quatrième mois en moyenne, jusqu'au huitième mois au maximum. Il ne semble pas y avoir de relation avec la posologie ou la dose totale reçue.

Leur cadre symptomatologique : six fois, elles succèdent à des troubles digestifs qui les précèdent de un à deux mois ; deux fois, on note un syndrome douloureux articulaire, l'un très net au niveau des épaules, l'autre constitué de polyarthralgies épaule-coude-cheville ; une fois, une association arthralgie-myalgie ; une fois, des signes de pellagre sont associés et ont précédé les paresthésies ; deux fois, les signes neuro-psychiques, mélancolie, agressivité et tentative de suicide sont concomitants ; enfin, une fois, on note une anémie hypochrome avec inversion de la formule.

Les signes neurologiques sont absents en général, sauf pour 2 cas, mais :

- l'un était opéré récemment d'un mal de Pott ;
- l'autre présentait un éthyisme associé sévère avec décompensation sous pyrazinamide et ictère.

Nous notons certaines relations particulières :

- tous les malades recevaient une certaine vitaminothérapie d'appoint ;
- les malades, présentant des paresthésies au niveau du thorax et de la racine des membres supérieurs et associées à des douleurs des épaules, ont eu dans leurs antécédents :
 - une pleurésie ;
 - une intervention pulmonaire : pneumothorax thérapeutique, décortication, lobectomie ;
- l'isoniazide est associé deux fois, l'éthionamide six fois, dont deux fois avec l'isoniazide ;
- deux fois l'association ne comprend pas ces drogues, mais la streptomycine ou la cyclosérine :
 - premier cas : les paresthésies sont d'apparition tardive au huitième mois avec signes neuro-psychiques et de pellagre ;
 - deuxième cas : antécédent récent de polynévrite à l'isoniazide ; mais sous pyrazinamide, les paresthésies ont repris immédiatement sans les autres signes de polynévrite.

2) LES DOULEURS ARTICULAIRES ET MUSCULAIRES, LA MALADIE DE DUPUYTREN :

Nous avons 20 malades présentant des arthralgies-myalgies, soit 8,8 % des cas.

Pour 6 malades, les troubles digestifs ont précédé les syndromes douloureux ; ils sont précoces dès le premier mois.

Pour 5 malades, on note des myalgies dès le deuxième mois ; elles touchent essentiellement les grosses masses musculaires : quadriceps et masses para-vertébrales.

Les localisations douloureuses articulaires :

- épaule isolée : 3 cas ;
- syndrome épaule-main : 8 cas ;
- autres articulations : 9 cas (genou, cheville, coude).

Leur cadre symptomatique :

Il n'est pas signalé de modifications des réflexes et de la sensibilité, la force musculaire est diminuée, mais cette diminution est mise sur le compte des phénomènes algiques exacerbés par le mouvement contraire.

Les troubles psychiques : 3 cas en ont présentés pendant et avant les phénomènes algiques.

Un cas de pellagre complète avec érythème desquamant et troubles des phanères, chute des cheveux et ongles.

Un cas avec des signes hématologiques : anémie hypochrome (1.400.000 globules rouges), sidéroblastique et hypersidérémique.

Après l'arrêt du traitement ou du pyrazinamide, les phénomènes douloureux régressent complètement en quinze jours à trois semaines.

Maladie de Dupuytren :

Elles existaient avant la thérapeutique antituberculeuse par le pyrazinamide et ses associations ; elles se sont aggravées :

- nodules plus nombreux et plus importants ;
- rétraction de l'aponévrose palmaire : un cas a été opéré ;
- un cas s'aggrave avec des manifestations hématologiques ;
- un cas s'accompagne de paresthésies et syndrome épaule-main ;
- le dernier est associé à une polyarthrite chronique évolutive ;
- le début de l'aggravation se fait à partir du septième-huitième mois de traitement. Après l'arrêt du traitement, les lésions sont irréversibles.

Nous notons que :

- tous les malades sont sous vitaminothérapie complémentaire ;
- tous les examens radiologiques précoces ne montrent pas de lésions spécifiques ;

- les associations comprennent :
 - isoniazide : 10 cas ;
 - éthionamide : 12 fois, dont isoniazide-éthionamide 3 fois ;
 - cyclosérine : 1 fois.

Les maladies de Dupuytren se sont aggravées avec les associations suivantes :

- viomycine-éthionamide ;
- viomycine-isoniazide ;
- isoniazide et pyrazinamide.

Nous retrouvons avec le pyrazinamide de nombreuses analogies d'intolérance avec celles engendrées par l'isoniazide et l'éthionamide.

En 1961, BROUET, MARCHE, CHEVALLIER, NICOLLE, NEVOT [17, 18, 19] signalent comme complications du traitement antituberculeux des douleurs pseudo-rhumatismales des membres supérieurs et rapportent des observations de syndrome épaule-main typique. D'autres faits analogues ont été rapportés pour des traitements avec la cyclosérine.

De 21 observations, il ressort que tous les traitements peuvent être en cause et que seul l'isoniazide est le médicament utilisé dans tous les cas.

L'éthionamide ne peut être incriminé que chez 11 malades et la cyclosérine que 3 fois.

La date d'apparition est variable, habituellement dans les quatre premiers mois. La plus grande fréquence se situe au deuxième mois.

Les troubles associés ont une grande valeur d'alarme :

- troubles digestifs les premiers en date ;
- les paresthésies des extrémités ;
- myalgies diffuses ;
- états dépressifs.

Les manifestations pseudo-rhumatismales sont localisées presque exclusivement aux membres supérieurs. Elles peuvent s'associer à des phénomènes de fibro-tendinites. Seule la maladie de Dupuytren est irréversible une fois constituée.

Le rôle de la chimiothérapie apparaît évident :

- apparition simultanée des manifestations pseudo-rhumatismales et des phénomènes psychiques ;
- régression rapide après l'arrêt du traitement.

Le rhumatisme neurotrophique du membre supérieur n'est pas une maladie autonome, mais un syndrome relevant de causes diverses (RAVAULT).

Il s'agit d'une affection induite par la chimiothérapie et particulièrement par l'isoniazide, évoquant des troubles carentiels vitaminiques du groupe B et PP.

Seule la nicotinamide protège complètement les animaux recevant des doses convulsivantes d'isoniazide. Il s'agit vraisemblablement d'un phénomène compétitif.

Les conséquences physio-pathologiques :

- les décarboxylases ont pour co-ferment le pyridoxal (phosphate servant à la biogénèse de la sérotonine et des catécolamines);
- les amino-oxydases ont comme co-ferment le D.P.N. dont la nicotinamide est un groupement prosthétique ; leur point d'impact se situe dans la dégradation de la sérotonine et des catécolamines ;
- les transaminases exigent le même co-ferment ; leur rôle est fondamental dans le métabolisme des acides aminés.

L'excès de sérotonine serait responsable des troubles périphériques en particulier des processus de fibrose (un inhibiteur de la sérotonine a les mêmes effets).

En fait, la chimiothérapie antituberculeuse provoque des déséquilibres métaboliques de différents médiateurs chimiques, notamment du système nerveux, et, selon le sens de la perturbation, l'expression peut en être différente : psychose maniaco-dépressive ou comitialité.

B) Les troubles neuro-psychiques

Leur expression est aussi variée :

- mélancolie : le malade est triste, manque d'entrain, refuse tout contact avec ses collègues, le faciès est inexpressif, souvent songeur et absent, confinant à l'abattement, refusant tout effort physique et intellectuel ;
- agressivité : d'emblée le malade prend à partie le médecin et le personnel pour des prétextes futiles. Cette agressivité se traduit par des voies de fait sur ses collègues ;
- suicide : les idées de suicide peuvent faire suite à une période de mélancolie ou d'agressivité. Parfois, le malade passe aux actes, les moyens restent l'intoxication médicamenteuse, la taillade des veines, rarement la pendaison ;
- convulsions : elles sont généralisées sans aura à début et fin brusque, sans signes de localisation, sans perte des urines et des matières ; elles sont suivies d'une amnésie de l'épisode.

Certaines attitudes sont totalement incompréhensibles, tel ce malade apparemment normal qui brûle ses économies pour plusieurs milliers de francs.

Nous avons 16 cas d'intolérance pour troubles psychiques, soit 4,5 % ; ils se répartissent pour :

- le morphazinamide : 6 cas, quelles que soient les doses ;
- le pyrazinamide : 10 cas, quelles que soient les doses.

Le traitement a été interrompu soit pour tentative de suicide, soit lors des mesures d'internement pour agressivité ou convulsions pour 10 malades, soit 3,5 % des cas :

- 5 fois avec le morphazinamide ;
- 5 fois avec le pyrazinamide.

L'association comportait là aussi l'isoniazide ou l'éthionamide.

C) Les dermatoses

On distingue deux types :

- les éruptions prurigineuses : le début est progressif, quelques éléments au niveau des molléoles, rotules, coude, simples papules rouge sombre, arrondies ou ovalaires, à bords nets, puis lors de la généralisation qui peut atteindre le tronc et la face ; elles deviennent prurigineuses, déterminant des lésions de grattage. Cette éruption décroît à l'arrêt du traitement mais se reproduit dès sa reprise ;
- les érythèmes : il s'agit d'érythème rouge sombre qui desquame, laissant une peau rugueuse et sèche ; il siège à la face, au poignet, plus rarement au membre inférieur.

Au total, nous avons 16 cas, soit 4,5 %. Les accidents sont survenus quelles que soient les doses et la qualité du pyrazinamide.

Si l'isoniazide et l'éthionamide étaient associés, on rencontre plusieurs fois ces phénomènes avec le pyrazinamide isolément, notamment pour la pellagre.

D) Les troubles hématologiques

Ces troubles comportent des perturbations du sang périphérique, une modification de la moelle osseuse :

- les anémies : elles peuvent atteindre des chiffres très bas, au-dessous de 3 millions, avec hypochromie et hémocrite abaissés ; il n'y a pas d'hémolyse. La leucopénie est peu importante avec inversion de la formule ;
- moelle osseuse : la moelle osseuse présente un score sidéroblastique élevé. Le fer sérique est élevé à 250 gammas.

Lorsqu'elle est complète, il s'agit d'une anémie hypochrome sidéroblastique, hypersidéromique.

Nous avons 2 cas d'anémie-leucopénie avec le morphazinamide, la ponction de moelle n'a pas été pratiquée, et 2 cas d'anémie complète.

Dans les 4 cas, l'isoniazide était associé ; le traitement fut suspendu puis repris sans que les troubles se reproduisent.

Nous terminons cette étude des troubles métaboliques par le cas particulier de cette malade dont la tuberculose était gravissime et très ancienne ; elle a présenté successivement, sous pyrazinamide, à dose forte (3 g/j, soit 80 mg/kg) :

- des troubles digestifs ;
- un syndrome algo-dystrophique épaule-main typique ;
- une pellagre avec érythème ;
- rétrécissement du champ visuel et glossite ;
- une anémie complète sidéroblastique sévère.

Malgré l'arrêt du traitement, la vitaminothérapie associée, la malade décède dans un tableau d'insuffisance respiratoire et dans un tableau carentiel sévère.

Bien des éléments font penser que le pyrazinamide possède son rôle propre dans la survenue de ces incidents :

- d'abord la fréquence élevée ;
- ensuite ces troubles surviennent avec des drogues en associations qui ne déterminent pas ces intolérances : viomycine, cyclosérine, streptomycine.

Mais dans la majorité des cas, l'association comprend l'isoniazide ou l'éthionamide.

La survenue précoce des troubles, leur régression dès l'arrêt du pyrazinamide sont autant d'éléments faisant suspecter son rôle.

D'autre part, un effet potentialisateur ou d'addition est certain avec les drogues comportant une toxicité semblable.

Il faudrait expliquer la pathogénie de ces manifestations :

- action directe sur l'appareil nerveux de l'agent intoxicant : comme pour les polynévrites à l'isoniazide, mais dans tous les syndromes de paresthésies, nous n'avons pas observé de polynévrite complète.
- action indirecte antivitaminique et métabolique : le pyrazinamide prendrait la place de façon compétitive de certains groupements au niveau du phosphate de piridoxal, du N.A.D., entravant ou bloquant les réactions d'oxydo-réduction, intervenant dans le métabolisme du tryptophane, de la sérotonine ou des catécholamines...

Si le phénomène était absolument compétitif, la vitaminothérapie de complément devrait suffire à réduire ou éliminer ces intolérances.

Plusieurs mécanismes interviennent vraisemblablement et, selon les voies empruntées, les manifestations n'en sont que plus variées dans leurs expressions.

IV. — INTOLERANCE DIGESTIVE

Son expression est variée :

- anorexie : plus ou moins importante, plus ou moins tenace ; à la longue, elle entraîne une atteinte de l'état général. La prise du médicament par rapport aux horaires des repas ne modifie pas cette anorexie ;
- nausées, vomissements : tous les degrés sont possibles, jusqu'aux vomissements incoercibles, témoignant d'une véritable intolérance digestive. Les vomissements succèdent à la prise du médicament ;
- pyrosis, douleurs gastriques : elles vont de la simple pesanteur gastrique aux douleurs vives, à type de crampe et brûlures. Leur intensité est parfois telle qu'elle peut en imposer pour un ventre chirurgical ;
- troubles du transit ; ils sont essentiellement représentés par la diarrhée. Son importance peut entraîner des perturbations humorales des électrolytes ;
- douleurs de l'hypochondre droit simulant une lithiasé et douleurs coliques en barre.

Ces signes peuvent précéder soit un ictère, soit un syndrome algodystrophique, mais leur valeur d'alarme est peu significative.

Nous avons 101 malades ayant présenté des troubles digestifs, soit 28 % :

- arrêt du traitement pour 70 malades, soit 20 % :
 - morphazinamide : 43 cas, 12 % ;
 - pyrazinamide : 27 cas, 8 %.

Le traitement a pu être continué pour 32 malades :

- morphazinamide : 5 ;
- pyrazinamide : 26.

On retrouve dans les associations de l'isoniazide et de l'éthionamide, mais aussi des intolérances avec le pyrazinamide seul ou associé à la streptomycine ou la cyclosérine.

Au terme de l'étude de cette tolérance, nous remarquons que :

- les doses faibles ne sont pas mieux supportées que les doses fortes, d'où leur peu d'intérêt, car les risques sont identiques et l'effet thérapeutique diminué ;
- le morphazinamide n'est pas mieux supporté que le pyrazinamide ;
- tous les ictères sont survenus en dehors de la surveillance biologique par les transaminases et que ce simple dosage doit permettre de réduire, voire annuler les ictères toxiques ;

- les ictères forment la plus faible proportion des cas d'intolérance ;
- la plus forte proportion d'intolérance est représentée par les incidents digestifs et que le morphazinamide en est le grand responsable ;
- tout aussi graves que l'ictère, les perturbations métaboliques ne sont pas à négliger. Ils représentent plus de 16 % de cette thèse. La responsabilité du morphazinamide est égale à celle du pyrazinamide ;
- dans la majorité de ces accidents, l'isoniazide et l'éthionamide étaient associés au pyrazinamide ; mais certains cas de pellagre, ictère, de troubles digestifs ne furent obtenus qu'avec le morphazinamide ou le pyrazinamide, seul ou associé à la streptomycine ou la cyclosérine, qui ne déterminent pas ces incidents. Ceci prouve que la drogue possède un rôle propre mais aussi potentialisateur de certaines associations.

Si nous avons à classer les intolérances par ordre de fréquence et de gravité, nous adopterions le choix suivant :

- troubles digestifs par sa fréquence ;
- troubles métaboliques par leur fréquence et gravité de certaines atteintes dont les unes réversibles : les troubles neuro-psychiques, dans les autres irréversibles : la fibrose, dont l'expression majeure est la maladie de Dupuytren ;
- les ictères : pourcentage le plus faible des accidents, caractère réversible de ceux-ci, contrôle de l'intoxication qui permet sa suspension à la phase anictérique.

RESULTATS D'ENSEMBLE

Nous avons vu chaque élément du bilan phtisiologique et ses différentes possibilités d'évolution. Nous allons considérer l'ensemble de l'évolution tuberculeuse par le pyrazinamide ; on distingue quatre groupes :

1° Bonne reprise de l'état général, négativation de l'expectoration, bonne évolution radiologique des lésions, tolérance parfaite. Ce groupe comporte 198 malades dont 148 ont vu leur expectoration se stériliser et les lésions radiologiques disparaître.. 50 malades ne présentaient pas de bacilles dans l'expectoration, mais les lésions radiologiques ont régressé ; la tolérance est bonne et permet un traitement continu.

Ce groupe représente 57 % des cas.

2° Les malades ont bénéficié incomplètement du pyrazinamide :

- 18 ont une négativation temporaire, mais l'évolution radiologique est bonne et permet d'envisager soit une stérilisation, soit une intervention ;
- 43 malades ne sont pas bacillifères, mais les lésions radiologiques ont régressé incomplètement ;
- 12 arrêts du traitement pour intolérance, mais ces arrêts se sont produits après une période suffisamment longue pour entraîner une amélioration. Ce groupe fournira le grand lot des cas chirurgicaux.

Il représente 17,50 % des cas.

3° Effet inconstant de courte durée. Il comprend 25 malades, soit que l'évolution bactériologique est mauvaise, soit que l'état radiologique reste stationnaire, soit que les intolérances se manifestent précocement.

Ces 25 malades représentent 7,50 % des cas.

4° Soixante-cinq malades ont vu leurs bacilloscopies toujours positives, l'état radiologique s'aggraver, la tolérance très mauvaise ; 10 d'entre eux décèderont, insuffisance respiratoire, maladies associées.

Ce groupe forme 18,50 % des cas.

Pour 74,50 % des cas, le pyrazinamide a été un médicament de choix et nouveau, puisque les autres drogues ne permettaient aucune amélioration, mais sa toxicité en limite l'emploi.

CONCLUSIONS

Au cours de l'étude des 350 cas traités par le pyrazinamide et ses associations, si nous n'avons pu déterminer l'activité du pyrazinamide par comparaison avec les autres drogues antituberculeuses, certains faits se dégagent concernant son emploi :

A) Mode d'administration

1) LE CHOIX ENTRE PYRAZINAMIDE ET MORPHAZINAMIDE S'IMPOSE-T-IL ?

Le pourcentage d'échecs semble plus élevé avec le morphazinamide (15 %) qu'avec le pyrazinamide (10 %). Cette différence de 5 % semble peu significative, car le morphazinamide agit par le pyrazinamide qu'il libère par hydrolyse, d'autant qu'à 1 g de morphazinamide correspond 0,56 g de pyrazinamide. La différence de concentration des produits permet d'expliquer la différence d'activité.

2) L'ACTIVITÉ DES PRODUITS DÉPEND-ELLE DES DOSES ?

Deux types de posologies sont comparés :

- dose 1,50-2 g/j, soit 25-30 mg/kg/;
- dose 2,50-3 g/j, soit 50-70 mg/kg/j.

Avec les doses faibles, les résultats sont nettement inférieurs : 14 % d'échecs pour 9,5 % avec les doses fortes. Nous remarquons que le pourcentage d'échecs obtenus avec le morphazinamide à dose forte est identique à celui obtenu avec le pyrazinamide à dose faible, soit 11,5-12 %. A 3 g de morphazinamide correspond 1,68 g de pyrazinamide.

La posologie doit être fonction du poids du malade :

- 50 mg/kg/j pour le pyrazinamide ;
- 70 mg/kg/j pour le morphazinamide.

Cela correspond à 3 g/j de pyrazinamide pur pour un poids moyen de 60 kg.

3) LES ASSOCIATIONS :

Toutes les associations n'ont pas la même valeur :

— en bithérapie, l'association pyrazinamide-éthionamide est supérieure à l'association isoniazide-pyrazinamide, mais il est nécessaire d'adjoindre un troisième antibiotique ;

— l'association comprenant pyrazinamide-éthionamide et un troisième antibiotique (cyclosérine ou streptomycine ou kanamycine) est supérieure à l'association comportant l'isoniazide et les mêmes antibiotiques.

Nous remarquons que lorsque le bacille est résistant à la fois à l'isoniazide et à l'éthionamide, l'association pyrazinamide-éthionamide est supérieure à l'association isoniazide-pyrazinamide.

B) Efficacité

1) CLINIQUE :

L'efficacité clinique du pyrazinamide est difficile à apprécier. Sur 189 malades ayant bien supporté le traitement, 186 ont vu les signes généraux et les signes fonctionnels s'amender en un mois. La reprise pondérale est nette à partir du troisième mois ; la vitesse de sédimentation se normalise vers le quatrième mois. Cependant, 3 malades ont présenté une anorexie et un amaigrissement à partir du sixième mois. L'arrêt du traitement a entraîné la disparition de ces signes.

2) BACTÉRIOLOGIQUE :

Sur 186 malades bacillifères ayant été traités sans résultats :

— 148 présentent une négativation durable, soit 77 % ;

— 18 présentent une négativation temporaire, soit 9 %.

Nous notons une action dans 86 % des cas.

3) RADIOLOGIQUE :

Pour 132 malades, les cavernes se sont fermées et les images ont régressé de plus des trois quarts, soit 58 % ; pour 58 malades, un bon résultat a été obtenu et 21 n'ont subi qu'une petite amélioration. Une action a été décelée dans 91,5 % des cas. Treize malades sont restés stationnaires et 7 se sont aggravés.

C) Toxicité

189 malades sur 350 ont parfaitement bien supporté le traitement sans présenter de signes d'intolérance. Sur les 161 cas présentant une intolérance, 27,4 % ont eu un arrêt du traitement.

Le morphazinamide nous a paru moins toxique que le pyrazinamide : 19 % des cas contre 26 %, mais l'arrêt du traitement a lieu pour 16 % des cas avec le morphazinamide et 13 % des cas avec le pyrazinamide.

Les doses faibles sont aussi toxiques que les doses fortes.

1) LES ICTÈRES :

Nous avons 6 ictères sous traitement, soit 1,70 %, dont 4 avec le morphazinamide à posologie faible. Nous notons que 7 malades ont présenté un ictère dans leurs antécédents récents ; ils ont parfaitement supporté le morphazinamide ou le pyrazinamide.

Sur 50 malades dont les transaminases sont dosées régulièrement, nous notons 13 fois une élévation de leur taux, dont 5 fois un arrêt du traitement.

Nous n'avons pas remarqué la survenue d'une cirrhose ou l'aggravation rapide d'une cirrhose préexistante imputable au pyrazinamide.

2) LE SYNDROME ALGO-DYSTROPHIQUE :

Trente malades ont présenté des signes de cette série :

- paresthésies : 10 cas, dont 7 avec le pyrazinamide ;
- signes algiques : 20 cas ;
- maladie de Dupuytren : 3 cas s'aggravant dont une opérée.

3) TROUBLES NEURO-PSYCHIQUES :

Nous avons 16 cas d'intolérance dont 6 avec le morphazinamide et 10 avec le pyrazinamide.

4) SIGNES CUTANÉS :

Seize cas se répartissent entre le morphazinamide et le pyrazinamide.

5) SIGNES HÉMATOLOGIQUES :

Nous avons 4 cas d'anémie dont 2 sont hypochromes sidérolasiques et hypersidérémiques. Ces anémies ont régressé en trois semaines après l'arrêt du traitement.

6) TROUBLES DIGESTIFS SUBJECTIFS :

Ils sont les plus nombreux car 101 malades les ont présentés. L'arrêt du traitement a été nécessaire pour 43 avec le morphazinamide et 27 avec le pyrazinamide.

Nous notons que tous ces signes d'intolérance se sont produits avec des associations comprenant l'isoniazide et l'éthionamide, mais aussi sans que ces drogues soient associées.

Toutes les formes de tuberculose peuvent être justifiables d'un traitement par le pyrazinamide, mais seule une contre-indication nous apparaît formelle : le bilan hépatique pré-thérapeutique perturbé avec des transaminases élevées. Le traitement devra faire l'objet d'une surveillance biologique par le dosage des transaminases qui permettent par leur élévation de détecter la phase anictérique de l'ictère et de supprimer le traitement avant la constitution de celui-ci.

Le pyrazinamide ou le morphazinamide ont été peu prescrits. Avec les nouvelles drogues, rifampycine et éthambutol, ils forment une association toute nouvelle.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
BROUET

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEGRA (L.), FUMAGALLI (G.), SORENTINO (F.). — Risultati preliminari circa l'effetto protettivo della morphazinamide sulle tasche granulomato alla Selye. (*Rev. Sicil. della Tuberculosis e della Malatti Respiratore*, 1963, 4, 275-285.)
2. ALLEGRA (L.), FUMAGALLI (G.), SORENTINO (F.). — Modificazioni istologiche indotte della morphazinamide sulla parete della tasche granulomato alla Selye. (*Rev. Sicil. della Tuber. e della Mal. Resp.*, novembre 1963, 6, 493.)
3. ALLISON (St.). — In discussion of criteria for evaluation results of treatment in pulmonary tuberculosis. (*Tr. 12 Conf. on Chemotherapy of Tuberculosis Vet. Adm. Army and Navy*, 1953, 396.)
4. ALLISON (St.). — Pyrazinamid in low dosage in combination with isoniazid or P.A.S. in treat of pulmonary tuberculosis. (*Am. Rev. and Pulm. Dis.*, 1959, 79.)
5. AMERICAN TRUDEAU SOCIETY. — A statement on pyrazinamid. (*Am. Rev. Tub.*, 1957.)
6. ANZALONE (M.). — Uso ed effetti della morphazinamid endovena. (*Min. Med.*, 1965, 56, 46-48.)
7. ANZALONE (M.). — Azione antituberculare della morphazinamid. (*Giorno Ital. id Chemo.*, 1963, 10, 229.)
8. BERNARD (Et.), KREISS (B.). — La résistance du bacille tuberculeux aux médicaments antibacillaires. Problèmes biologiques, cliniques et thérapeutiques. (*XIV^e Congrès National de la Tuberculose*, Nantes, 1964, 136-138.)
9. BERTONI (L.), BREGGA (A.). — Effect of pyrazinamid and morpholino-methyl-pyrazinamid in the intra-cellular multiplication of tubercle bacilli in monocytes. (*Clin. Medec.*, 1965, 72, 1006-1012.)
10. BOIVIN, AUZÉPY. — Epreuves et techniques. (*Rev. Prat.*, 1965, XV, 25 bis, 419.)
11. BOIVIN, FAUVERT. — Valeurs comparées du dosage des principales activités enzymatiques sériques en pathologie hépatique. (*Presse Médicale*, 1964, 72.)

12. BONATI (F.), BERTONI (L.). — Derivati basici dell'acido pirazin-2-carbonico ad azione antimicobacterici. (*Minerva Medica*, 1962, 53, 1704-1708.)
13. BONATI (F.), BERTONI (L.). — Derivati basici dell'acido pirazin-2-carbonico ad azione antimicobacteri. (*Gior. Ital. Chemo.*, 1962, 53, 44, 1704.)
14. BONATI (F.), BERTONI (L.). — Derivati pirazinamid ad ampliato spectro d'azione antimicobatterica. (*Symp. Int. Chem. Napoli*, 1965, 5, 1962.)
15. BONICKE (R.). — Der ursächliche Zusammenhang zwischen der tuberculostatischen wirksamkeit des morphazinamides und seiner instabilität. (*Gior. Ital. Chemiot.*, 1963, 10, 190.)
16. BOULANGER, POLONOVSKI, TAYEAU, MANDEL, BISERTE. — Biochimie médicale. (Ed. Masson, t. II.)
17. BROUET, MARCHE. — Manifestations pellagreuises induites par la chimiothérapie antituberculeuse. (*Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1961, 145, 453.)
18. BROUET, MARCHE. — Rôle de l'éthionamide dans le déterminisme des accidents neurologiques survenant au cours des traitements antituberculeux. (*Rev. Prat.*, 1964, XIV, 289.)
19. BROUET, MARCHE. — Les complications d'ordre métabolique et endocrinien produites par la chimiothérapie antituberculeuse. (*Rev. de Tub. et Pneum.*, 1966, 285.)
20. BRAQUET (M.). — Morphazinamide et tuberculose pulmonaire. (*Thèse*, Marseille, Sopic, 1966.)
21. CACCIA. — Spectrophotometric determination of pyrazinamid blood concentration and excretion through the kidney. (*Am. Rev. of Tub. and Pul. Dis.*, 1957, 75, 105.)
22. CAMPAGNA (M.), CALIX (A.), HAUSER (G.). — Observations in the combined use of pyrazinamid and isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis. A clinical study. (*Am. Rev. Tub.*, 1954, 69, 334.)
23. CAMPAGNA (M.), HAUSER (G.), GREENBERG. — The eradication of *Mycobacteria tuberculosis* from the sputum of patients treated with pyrazinamid and isoniazid. (*Am. Rev. Resp. Dis.*, 1962, 86, 636.)
24. CAMPANACCI, GRUNELLA. — Considerazioni cliniche sull'associazione pyrazinamid-isoniazid nella terapia della tubercolosi polmonare. (Milano, novembre 1952, 16-17, 542.)
- 24 bis. CASALONE (G.), DENTI (F.), RIMOLDI (R.). — Esperienza clinica con la morfazinamide. (*Min. Med.*, 1965, 56, 84-89.)
25. CATTANÉO (C.), SIMONI (G. DE), FANTOLI (U.). — Le comportement du temps de Quick et du fibrinogène plasmatique chez le tuberculeux pulmonaire traité par le pyrazinamide. (*Min. Med.*, 7 février 1957, n° 11, 401-404.)
26. CELLERINO. — L'impiego della piazofolina nel trattamento pre o post operatorio della tubercolosa polmonare. (*Min. Med.*, 1962, 53, 1743.)

27. CELOTTI (A.). — Morphazinamide per via venosa. Tolleranza del farmaco ed effetti terapeutici. (*Min. Med.*, 1965, 56, 76-81.)
28. CELOTTI (A.), SALA (L.), AMBROGLIO (G. D'). — Sperimentazione clinica della piazofolina con particolare riguardo alla funzionalità epatica. (*Min. Med.*, 1962, 53, 1739-1743.)
29. CELOTTI (A.). — L'esplorazione della funzionalità epatica nel corso de terapia con morphazinamide. (*Gior. Ital. di Chemio.*, 1963, 10, 71.)
30. CORPE, BLALOCK. — Alternations regiments of streptomycin pyrazinamid isoniazid P.A.S. (*Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1964.)
31. CORPE. — Therapeutic efficacy of pyrazinamid in public service therapy trials presented at annual meeting of American Trudeau Society, 1964.
32. CROISSANT (J.), GYSELEN (A.), BRABANDÈRE (R. DE), CALLENS (L.). — La pyrazinamide dans le traitement de la tuberculose cavitare résistante aux médications usuelles. (*Act. Tub. Belg.*, 1957, 5, 311-346.)
33. CURATOLO, SACERDOTI. — Primi risultati della terapia monomedicamentosa con morphazinamide nello tubercolosi polmonare. (*Min. Med.*, 1965, 56, 71-104.)
34. CURIALE (G.), TOCCO (G.). — Risultati della terapia con morphazinamide somministrata per via orale in associazione con altri farmaci antitubercolare. (*Min. Med.*, 1965, 56, 127-132.)
35. CURIALE (G.), TEDESCO. — Osservazioni sull'impiego della piazofolinan nella cura della tubercolosi polmonare. (*Rev. Sic. della Tuberc. o Malatt. Res.*, 1964, XVIII, 181.)
36. DADDI. — La pyrazinamide nella malattia tubercolare umana: aspetti biologici e risultati clinici. (*Atti del Symposium sui Nuovi Farmachi Anti-tubercolare*, Milano, 16-17 novembre 1956, 441.)
37. DADDI, CORDA, GRASSI, BASILICO. — Prime osservazioni cliniche sul trattamento della tubercolosi polmonare con pirazinamid. (*Gior. Ital. della Tub.*, 1956, 1-3.)
38. DEGLI ESPOSTI. — Primi risultati nel trattamento della meningite tubercolare con l'impiego della pyrazinamide e prime studi sulla sua attività sui ceppi isoniazido resistenti. (*La Clinica Pediatrica*, 1956, 1, 13; 1956, 98, 13.)
39. DEGLI ESPOSTI. — L'impiego della pyrazinamide nella clinica pediatrica di Bologna con particolare riguardo alla tubercolare meningoencefalica. (*Atti del Symp. sui Nuovi Farm. Antitub.*, Milan, 16-17 novembre 1956, 55, 11.)
40. DESSAU (F.I.), YEAGER (R.L.), BURGER (F.J.), WILLIAMS (J.H.). — Pyrazinamide in experimental tuberculosis of guinea pig. (*Am. Rev. Tub.*, 1952, 65, 519.)
41. DI PERNA, BRTI, CINOTTI. — Aggi sperimentali ed osservazioni cliniche sull'impiego della morphazinamid per via venosa suella tubercolarare polmonare cronica. (*Min. Med.*, 1965, 56, 56.)

42. DONNENBERG (R.L.), ATWELL (R.J.), BROWNING (R.H.). — Pyrazinamid isoniazid in patients with previous isoniazid therapy. (*Am. Rev. Tub.*, 1957, 75, 846.)
43. DUCHET-SUCHAUX, CHADOURNE, PINELLO, IOANNOU. — Usage du pyrazinamide en milieu sanatorial. (*Rev. de Tub. et Pneum.*, 1962, 755; janvier 1963, n° 1.)
44. FELDER (L.), PITRE (D.), TIEPOLO (U.). — Hydrolyse und blidung von morpholino-methyl-pyrazinamid 2-mitteilung über latente formen chemiotherapeutischer wirkungsprinzipien. (*Arzneimittel Forschung*, 1964, 14, 1227.)
45. FELDER (E.), TIEPOLO (U.). — Pyrazin carbonsänie amino methylamid, Mitteilung über latente formen wirkungs prinzipien. (*Arzneimittel Forschung*, 1964, 14, 1125.)
46. FELDER, PITRE, TIEPOLO. — N. morfolinomethylpirazinamide: caratteristiche chimico-fisiche e determinazione nei liquidi biologici. (*Giorn. Ital. di Chem.*, 1963, 10, 3, 1699.)
47. FOUQUET (J.), TEYSSIER (L.). — La morphazinamide en thérapeutique anti-tuberculeuse. (*Giorn. Ital. di Chemiot.*, 1963, 10, 164-170.)
48. FOUQUET (J.), TEYSSIER (L.). — Le pyrazinamide et le morphazinamide dans le traitement des tuberculoses à bacille résistant aux antibiotiques majeurs. (*Rev. Tub.*, Paris, 1964, 28, 846-848.)
49. FOUQUET (J.), TEYSSIER (L.). — Le morphazinamide en thérapeutique antibacillaire. Deux ans d'expérimentation clinique. (*Min. Med.*, 1965, 56, 82-84.)
50. FOUQUET (J.), TEYSSIER (L.). — L'action antibacillaire, l'usage thérapeutique et les dangers du pyrazinamide. (*Rev. de Tub. et Pneum.*, 1965, 29, 930.)
51. FREEKSEN (E.), BONICKE (R.), ROSENFELD (M.). — Vergleichende untersuchungen zur tuberkulostatischen aktxtitat von N. morpholino-methyl-pyrazinamid und pyrazini-2-carboxamid *in vitro*, *in vivo*. (*Arz. Forsch.*, 1963, 13, 722-724.)
52. FUMAGGALLI. — Ricerche sperimentali sull'azione antiphlodista e antiessudativa della morphazinamide. (*Min. Med.*, 1965, 56, 1031-1032.)
53. FUMAGALLI, SORENTINO. — Observations sur quelques aspects du mécanisme d'action de la morphazinamide. Recherches expérimentales. (*Rev. Sic. della Tub. e Mallat. Resp.*, 1963, VII, 259.)
54. FUMAGALLI, SORENTINO, CRISTINA, ALLEGRA, RADAELLI. — Null'effetto anti-essudativa della morphazinamide nella peritonite asettica del ratti. (*Rev. Sic. della Tub. e Mallat. Resp.*, 1963, XVII, 6, 466.)
55. GALDRONI, GRASSI (C.), GRASSI. — Richerche sulla degradazione metabolica della morphazinamide. (*Min. Med.*, 1965, 56, 70-71.)
56. GRASSI (C.). — Ricerche preliminari sulla farmacodinamico della morphazinamid. (*Gior. Ital. di Chemot.*, 1963, 10, 212.)

57. GRUMBACH (F.). — Activité antituberculeuse expérimentale du pyrazinamide. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1958, 94, 694-708.)
58. HAAPANEN, GILL, RUSSEL. — Traitement de la tuberculose pulmonaire. Expérience avec des associations diverses du pyrazinamide-cyclosérine-kanamycine chez des malades expectorant des bacilles résistant à la streptomycine et au rimifon. (*Am. Rev. Tub.*, 1960, 82, 843-852.)
59. HORTON (G.E.). — Pyrazinamide isoniazid comparaison isoniazid P.A.S. in active pulmonary tuberculosis with the choice of regimens determined by chance. (*Am. Rev. Tub.*, 1954, 69, 443.)
60. JÉQUIER. — Expertise pharmacologique. Communication personnelle dans la thèse de Sabuntchi, 1963. (*Thèse*, Strasbourg, 1966, 81.)
61. KRULIK (R.), KOHOUT (M.). — Elimination des acides alpha-cétoniques après administration de la pyrazinamide, du trécaton et du rimifon. (*Act. Tub. Pneum. Scand.*, 1962, n° 4.)
62. KARLSON (P.). — Biochimie. (Ed. Doin, pp. 77 et suiv.)
63. KUSHNER (S.), DALALIAN (H.), SANJURJO (J.H.), BACH (F.L.), SAFIR (S.R.), SMITH (V.K. Jr), WILLIAMS (J.H.). — Experimental chemotherapy of tuberculosis. II. Synthesis of pyrazinamide and related compounds presented before Medical Chemistry Section. (*American Chemical Society*, Milwaukee, Wisconsin, 1^{er} avril 1952.)
64. LAMY, ANTHOINE, VAILLANT, BERTHEAU, MONNEAU, DESCHAMPS. — Rifamycine intra-veineuse. Premiers résultats dans le traitement des tuberculoses pulmonaires aiguës et chroniques (dans ce travail, la rifamycine est associée au morphazinamide). (*Annales de Nancy*, 1966.)
65. LAMY, ANTHOINE, REBEIX, VAILLANT, DAVID. — La morphazinamide, nouvelle médication antituberculeuse. Etude préliminaire à propos de 28 cas. (*Santé Médicale de Nancy*, séance du 6 juillet 1966.)
66. LINATTI. — L'associazione pyrazinamide isoniazid nella terapia della tubercolosi ossea. (*Min. Ortop.*, 1958, 7, 228.)
67. LUCCHESI (M.), FANTOLI (U.), ZUBIANI (M.). — Osservazione su alcuni aspetti batteriologici e farmacocinetici della morphazinamide. (*Min. Med.*, 1965, 56, 1521.)
68. LONGARATO (F.J.). — Effetti della morphazinamide somministrata da sola o in associazione nella cura della tubercolosi polmonare. (*Min. Med.*, 56, 1965, 138-145.)
69. MALONE (L.), SCHURR (A.), LIND (H.), MC KENZIE (S.), KISERS (J.S.), WILLIAMS (J.H.). — The effect of pyrazinamid on experimental tuberculosis in mice. (*Am. Rev. Tub.*, 1952, 65, 511.)
70. MALONE (L.), MC KENZIE (D.), KUSHNER (S.), SULBAROW (Y.). — The effect of nicotinic and amid on experimental tuberculosis of white mice. (*Jour. Lab. Clin. Med.*, 1948, 37, 1249.)

71. MC CURDY (Pr.), DONOHOVE (Rf.), MAGOVERN (M.). — Anémie sidéroblastique réversible provoquée par l'acide pyrazinoïque. (*Am. Rev. of Int. Med.*, juin 1966, 64, 1280-1284.)
72. MC CUNE, TOMPSETT. — Effect of pyrazinamid-isoniazid and others anti-tuberculous drugs on population of *M. tuberculosis* in experimental animal. (*Tr. XIII Conf. Chemot. Tub. Vet. Adm. Army and Navy*, Saint-Louis, 1954, 8, 168.)
73. MC DERMOTT, ORMOND, MUSCHENHEIN, DEUSCHLE. — Activity of pyrazinamid in human tuberculosis. (*Tr. XIII Conf. Chemot. Tub. Vet. Adm. Army and Navy*, Saint-Louis, 1954, 8, 170.)
74. MC DERMOTT, TOMPSETT. — Activation of pyrazinamid and nicotinamid in acidic environments *in vitro*. (*Am. Rev. of Tub.*, 1954, 70, 748.)
75. MC DERMOTT, MC CUNE, TOMPSETT, ORGANICK, DEUSCHLE. — Pyrazinamid isoniazid in tuberculosis observations with reduce dosage of pyrazinamid. (*Am. Rev. Tub.*, 1955, 72, 851.)
76. MC DERMOTT, TOMPSETT, WASZ-HOCKERT, MC CUNE. — Résistance des bacilles tuberculeux *in vivo* au pyrazinamide. (*Am. Rev. Tub.*, 1966, 4.)
77. MC KANESS. — The intracellular activation of pyrazinamid and nicotinamid. (*Am. Rev. Tub.*, 1956, 74, 718-728.)
78. MARIANI (B.). — Ulterior osservazioni nell'uomo e nell'animale da esperimento nella funzionalità epatica secrezione gastrica e uricoemia in corso de terapia con morphazinamid. (*Min. Med.*, 1962, 53, 1718-1733.)
79. MARION. — A propos d'une épidémie d'ictères en milieu sanatorial. (*Rev. Tub. et Pneum.*, 1968, 32, 3, 458-467.)
80. MONCALVO, MORENO. — La morphazinamide in associazione ad attri medicamenti antimicobatterrici nella terapia della tubercolosi polmonare. (*Min. Med.*, 56, 1965, 162-163.)
81. MORRISEY (J.F.), RUBIN (R.C.). — Dépistage des troubles de la fonction hépatique dus au pyrazinamide par dosage sérique. (*Am. Rev. Resp. Dis.*, 1959, 80, 6, 855-865.)
82. MUSCHENHEIN (C.), MC DERMOTT (W.), MC CUNE (R.), DEUSCHLE (K.), ORMOND (L.), TOMPSETT (R.). — Pyrazinamid isoniazid in tuberculosis result in 58 patients with pulmonary lesions one year after the start of therapy. (*Am. Rev. Tub.*, 1954, 70, 743.)
83. MUSCHENHEIN. — Pyrazinamid-isoniazid in tuberculosis. (*Am. Rev. Tub.*, 1955, 72, 851.)
84. PALMA, MIRABELLI, CINQUEGRUNA. — La piazofolina nella terapia della tubercolosi polmonare. (*Min. Med.*, 1962, 53, 1733.)
85. PALMA, MIRABELLI, CINQUEGRUNA. — Esperienze terapeutiche con morphazinamide idrosolubile per via venosa aerolosa e topica. (*Min. Med.*, 1965, 56, 147.)

86. PERRY, MORSE. — The pyrazinamid susceptibility of isoniazid mutants bacilli. (*Am. Rev. Tub.*, 1955, 72, 840.)
87. PESCEITI. — L'azione antimicobatteria della pyrazinamide *in vitro* al microscopio elettronico ed in clinica. (*Annali Medeci de Sondalo*, 1957, 2, 305.)
88. PETTY, MITCHELL. — Successful treatment of advance isoniazid and streptomycin resistant pulmonary tuberculosis with ethionamid pyrazinamid and isoniazid. (*Am. Rev. Resp. Dis.*, 1962, 86, 503.)
89. PHILLIPS (S.), HORTON (G.E.). — Pyrazinamide et rimifon. Etude d'un groupe sélectionné. Comparaison avec le rimifon-P.A.S. dans la tuberculose évolutive. (*Am. Rev. Tub.*, 1957, 73, 5, 704-715.)
90. PHILLIPS (S.), LARKIN (J.C.), LITZENBERGER (L.), HORTON (G.E.), HAIMSOHN. — Observations on pyrazinamid in pulmonary tuberculosis. (*Am. Rev. Tub.*, 1954, 69, 443.)
91. REVELLI. — Profilassi e terapia della tubercolosa genitale femminile. (*Arch. di Chir. Ortop. e Med.*, 1957, 345.)
92. RIST (N.). — Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux au morphazinamide (piazzoline) et au pyrazinamide (piraldina) par la méthode des proportions. (Avril 1965.)
Addendum à Canetti, Rist, Grosset: Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. (*Rev. Tub. et Pneum.*, 1963, 87, 217-272.)
93. RIST (N.). — La pyrazinamide. (*Rev. Tub. et Pneum.*, 1962, 26, 752.)
94. ROBINSON (H.J.), SIEGEL (H.), PIETROWSKI (J.J.). — La toxicité du pyrazinamide. (*Am. Rev. Tub.*, 1954, 70, 3, 423-429.)
95. SABOUNTCHI (M.). — Le traitement de la tuberculose pulmonaire par le morphazinamide. (*Thèse*, Strasbourg, 1966, n° 81.)
96. SCHNEEWEISS (A.), POOL (G.N.). — Hyperuricémie due au pyrazinamide. (*British Med.*, 1960, 5, 202, 830-832.)
97. SCHWARTZ (W.S.), MOYER (R.E.). — The chemotherapy of pulmonary tuberculosis with pyrazinamid used alone and in a combination with streptomycine P.A.S. or isoniazid. (*Am. Rev. Tub.*, 1954, 70, 413.)
98. SCHWARTZ (W.S.), MOYER (R.E.). — Pyrazinamide in the effect of tuberculosis. (*Tr. Conf. of the Chem. of Tub. Vet. Adm. Army and Navy*, Saint-Louis, 1952, 17, 20, 302.)
99. SIMONI (G. DE), FANTOLI (U.), BISSETI (A.). — Le tableau hématologique périphérique chez le tuberculeux pulmonaire traité par le pyrazinamide. (*Min. Med.*, 1957, 11, 407-412.)
100. SOLOTOROVSKY (M.), IRONSON (E.). — *Trans. 13th Conf.*, 1954, 172 (cité par J. DOUMA); — *Nederl. Tsch. Geneesk.*, 1956, 100, 2061.)

101. SOMMER, BRACE. — Ethionamid pyrazinamid and cycloserine used successfully in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis. (*Am. Rev. Tub.*, 1962, 43, 345.)
102. THARSHIS (M.S.), WEED (W.A. Jr). — Lack of significant *in vitro* sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamid on three different solid media. (*Am. Rev. Tub.*, 1953, 67, 391.)
103. TODOROFF. — Tollerabilità della morphazinamid in pazienti affetti da varie forme di tubercolosi polmonare. (*Gior. Ital. di Chem.*, 1963, 10, 239.)
104. YEAGER (R.L.), MUNROE (W.G.C.), DESSAU (F.I.). — Pyrazinamid in the treatment of pulmonary tuberculosis. (*Am. Rev. Tub.*, 1952, 65, 523.)
105. ZANETTI, BROCHI. — Trattamento con pyrazinamid della tubercolosi renale. (*Min. Urol.*, 1960, 1-2, 15.)
106. ZIERSKI, BUKALSKA, WARTOSC. — Pyrazinamidu leezeniu gruzlicy pluc. (*Gruzlica*, XXIX, 1961, 709.)
107. ZIERSKI. — Confronto tra morphazinamide ed pyrazinamide sul trattamento della tub. polmonare. (*Min. Med.*, 1965, 56, 2953-2954.)
108. ZIERSKI. — Il metabolismo della morphazinamide nei paziente con tub. polmonare. (*Min. Med.*, 1965, 56, 70.)
109. ZIERSKI. — Morphazinamide in treatment of pulmonary tuberculosis (preliminary report). (*Gior. Ital. di Chem.*, 1963, 10, 171.)
110. AMBROSETTI. — La morfazinamide nella terapia della tubercolosi urinaria. (*Giorn. Ital. de Chem.*, 1963, 10, 3, 216.)
111. BARONI, SIDANI. — La morfazinamide sola ed associata nell trattamento della tubercolosi polmonare recente e cronica. (*Min. Med.*, 1965, 56, 70-71.)
112. BESTA (B.). — La morphazinamide risultati terapeutico ed indigiani sperimentali. (*Giorn. Ital. de Chem.*, 1963, 10, 196.)
113. BESTA (B.), LUCCHESI (M.), ZUBIANI (M.). — Observations *in vitro* sur l'action comparée de la pyrazinamide sur les *Mycobacterium tuberculosis* sensibles et résistants aux chimio-antibiotiques. (*Min. Med.*, 7 février 1957, 11.)
114. BIRKELAND, NISSEN-MAYER. — Le pyrazinamide et la cyclosérine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. (*Act. Tub. Scand.*, 1958, 23.)
115. BRECKE (F.), WENTZ (D.). — Pyrazinamid-isoniazid. (*Tuberculosartz*, août 1956, 8.)
116. CATORINA. — La morphazinamide nella tubercolosi sperimentali della cavie. Ricerche di patologia anatomo-istologica. (*Gior. Med.*, 1964, 13, 69.)
117. DELATTRE (M.). — Action du pyrazinamide sur la tuberculose expérimentale et clinique (cité par Poter et Chang). (*Presse Médicale*, 5 juillet 1952, 46.)

118. SIMONI (G. DE). — Le comportement de l'iode sérique précipitable et de la cholestérolémie chez le tuberculeux traité par le pyrazinamide. (*Min. Med.*, 7 février 1957, 11.)
119. DI COSTANZ, BROCCARD (G.B.). — Etude des premiers résultats de la pyrazinamide dans le traitement de la tuberculose. (*Thèse*, Paris, 1954, n° 947.)
120. DI PORTO (A.), RELLINI (G.), ROCCHI (V.). — Le pyrazinamide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. (*Poli.*, 27 mai 1952.)
121. FANTOLI (U.), BISSETI (A.). — L'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes chez le tuberculeux traité par le pyrazinamide. (*Min. Med.*, 7 février 1957, 11.)
122. GRIVAL, MARENGO, RANDONE, SESSIA. — Observations sur le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique par le pyrazinamide. (*Gaz. Med. Ital.*, décembre 1956, 12.)
123. LE RENARD (J.C.). — Tuberculose et pyrazinamide. (*Thèse*, Paris, 1965, n° 828.)
124. MARIANI (B.), SIMONI (G. DE), BISSENTI (A.), DI DOMENICO (G.). — Observations sur le comportement clinique et fonctionnel du foie et quelques tests biologiques dans le traitement contre la tuberculose par le pyrazinamide et la cyclosérine. (*Min. Med.*, 7 février 1956, 11.)
125. MATTHEWS (J.H.). — Utilisation du pyrazinamide et de l'isoniazid dans la tuberculose pulmonaire. (*Am. Rev. Resp. Dis.*, mars 1960, 3.)
126. MONALDI (B.), BLASI (A.), CURCI (G.). — Observations cliniques et expérimentales sur l'emploi du pyrazinamide au cours de l'infection tuberculeuse. (*Arc. Pht.*, janvier 1957, 1.)
127. MORELLINI (M.), FERRARI (S.). — Recherche sur l'activité du pyrazinamide dans la tuberculose expérimentale du cobaye. (*Min. Med.*, 7 février 1957, 11.)
128. OMODEI, ZORINI (A.), SPINA (G.), SIMONI (G. DE). — L'emploi thérapeutique de nouveaux médicaments antituberculeux: le pyrazinamide et la cyclosérine. (*Min. Med.*, 6 octobre 1956.)
129. PARSALGLKAN. — Sugli effetti terapeutici della morfazinamide impiegat da sola ed in associazione nella tubercolosi polmonare recente e cronica. (*Min. Med.*, 1965, 70, 71, 39.)
130. PECORA (D.V.). — Pyrazinamide et viocyne dans le traitement chirurgical de la tuberculose pulmonaire. (*Amer. Rev. Tub.*, janvier 1968.)
131. ROTTINI (L.), PICCHIO (E.), FLORENTINI (M.). — Pyrazinamide et réaction fonctionnelle gastrique dans la tuberculose. (*Min. Med.*, 27 octobre 1957, 86.)
132. ROTTINI (L.), PICCHIO (E.), FLORENTINI (M.). — Pyrazinamide et réaction fonctionnelle gastrique dans la tuberculose. (*Lotta contro Tub.*, décembre 1957, 12.)

133. ROUQUES (L.). — Que faut-il penser de l'action antituberculeuse et de la toxicité de la pyrazinamide ? (*Presse Médicale*, 9 janvier 1955, 26.)
134. SACCO (F.), ZUCCHETTI (B.), GUALA (B.), GUERA (P.). — Le pyrazinamide pour le traitement de la tuberculose pulmonaire. (*Min. Med.*, 17 février 1957, 14.)
135. SACCO (F.), GUALA (B.), GUERA (P.), ZUCCHETTI (B.). — Association pyrazinamide-isoniazide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. (*Gazz. Med. Ital.*, octobre 1956, 1.)
136. SALVETTI (F.), CELLERINO (A.), POVIANO (V.), EMMANUELLI (B.). — Expérience sur l'emploi du pyrazinamide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Résultats cliniques, fonction hépatique et protidémie dans les diverses modifications du tableau clinique. (*Gazz. Med. Ital.*, décembre 1957, 12.)
137. SANTOPADRE (M.A.). — Les tests de la fonction hépatique au cours des traitements par le pyrazinamide. (*Min. Med.*, 31 mars 1959, 13 ; — *Pédiatrie*, 1959, 3.)
138. SISTI (M.A.). — La fonction hépatique chez le tuberculeux pulmonaire traité par le pyrazinamide. (*Lotta contra Tub.*, 1957, 11.)
139. SPINA (C.). — Viocyne et pyrazinamide dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. (*Lotta contra Tub.*, mai-avril 1954, 34.)
140. STEENKEN (W.), WOLINSKY (E.), SMITH (M.A.), MONTALBINE (V.). — Nouvelles observations sur le pyrazinamide dans la tuberculose expérimentale du cobaye. (*Am. Rev. Tub.*, octobre 1957, 4.)
141. STEEKEN (W.), WOLINSKY (E.). — L'activité antituberculeuse du pyrazinamide *in vitro* et sur le cobaye. (*Am. Rev. Tub.*, 1954, 70, 367.)
142. WASZ-HOCKERT (O.), MC CUNE (J.), SEUNG HOON LEE, MC DERMOTT (W.), TOMPSETT (R.). — Résistance des bacilles tuberculeux *in vivo* au pyrazinamide. (*Am. Rev. Tub.*, octobre 1956, 4.)

TABLE DES MATIÈRES

Chapitre 1

HISTORIQUE	17
----------------------	----

Chapitre 2

LES PRODUITS PHARMACEUTIQUES	20
— Composition chimique	20
— Activités pharmacologiques	23
— Expérimentation « in vitro »	26
— Expérimentation « in vivo »	32

Chapitre 3

LES TRAVAUX CHEZ L'HOMME	35
— Les résultats cliniques chez l'homme	35
— Résultats bactériologiques	37
— Résultats radiologiques	43

Chapitre 4

TOLÉRANCE ET TOXICITÉ	47
— Pyrazinamide	47
— Le morphazinamide	53
— Conclusions	55

Chapitre 5

LES OBSERVATIONS	57
— Monothérapie	61
— Bithérapie	63
— Trithérapie	89
— Intolérances	181
— Ictères	207
— Décès	213

Chapitre 6

LES RÉSULTATS	217
<i>Résultats cliniques</i>	217
— Etude clinique	217
— Résultats bactériologiques	218
— Etude radiologique	237

Chapitre 7

TOLÉRANCE	243
— Généralités	243
— Toxicité hépatique	244
— Toxicité métabolique et vitaminique	259
— Intolérance digestive	266
RÉSULTATS D'ENSEMBLE	268
CONCLUSIONS	271
BIBLIOGRAPHIE	275

